

# **Komedikasjon av statiner og CYP3A4-hemmere i Norge**

**- en legemiddelepidemiologisk studie med data fra Reseptregisteret**

Hovedfagsoppgave for graden *Candidatus pharmaciae*



**Helene Margrethe Devold**

Avdeling for farmasøytisk biovitenskap  
Farmasøytisk institutt,  
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet,  
Universitetet i Oslo

Avdeling for legemiddelepidemiologi  
Divisjon for epidemiologi,  
Nasjonalt folkehelseinstitutt

November 2007

## Innholdsfortegnelse

Forord .....	3
Abstract .....	4
Sammendrag .....	5
<b>1. Innledning .....</b>	<b>6</b>
1.1 Bakgrunn .....	6
1.2 Reseptregisteret .....	6
1.2.1 Bruk av Reseptregisteret i farmakoepidemiologiske studier.....	8
1.3 Reseptregistre i andre land .....	9
1.4 Klassifisering av legemidler .....	9
1.5 Samtidig bruk av legemidler .....	10
1.6 Statiner .....	11
1.6.1 Historikk .....	11
1.6.2 Farmakologi .....	12
1.6.3 Klinisk effekt .....	15
1.6.4 Bivirkninger .....	16
1.7 Muskelbivirkninger .....	16
1.7.1 Mekanismer .....	17
1.7.2 Risikofaktorer .....	17
1.7.3 CYP3A4-interaksjoner .....	19
<b>2. Formål .....</b>	<b>21</b>
2.1 Hovedmål .....	21
2.2 Delmål .....	21
<b>3. Materiale og metode .....</b>	<b>22</b>
3.1 Datakilder .....	22
3.2 Utvalg .....	22
3.2.1 Seleksjon i materialet .....	23
3.2.2 Studerte legemidler .....	25
3.4 Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner .....	26
3.5 Analyser og datapresentasjon .....	27
<b>4. Resultater .....</b>	<b>28</b>
4.1 Prevalens .....	28
4.1.1 Kontinuerlig statinbruk .....	29
4.1.2 Kontinuerlig statinbruk <i>uten</i> komedikasjon med CYP3A4-hemmere .....	30
4.1.3 Kontinuerlig statinbruk <i>og</i> komedikasjon med CYP3A4-hemmer .....	34
<b>5. Diskusjon .....</b>	<b>41</b>
5.1 Diskusjon av hovedfunn .....	41
5.1.1 Metodologiske forhold .....	43
5.1.2 Analyser .....	44
5.1.3 Kontinuerlig statinbruk og <i>kortvarig</i> komedikasjon med CYP3A4-hemmer .....	45
5.1.4 Kontinuerlig statinbruk og <i>langvarig</i> komedikasjon med CYP3A4-hemmer .....	46
5.1.5 Forskrivning av statin og CYP3A4-hemmer av samme lege .....	47
5.2 Fremtidig forskning .....	48
<b>6. Konklusjon .....</b>	<b>49</b>
<b>7. Referanser .....</b>	<b>50</b>
<b>8. Appendiks .....</b>	<b>56</b>

## **Forord**

Hovedfagsoppgaven er gjennomført ved avdeling for legemiddelepidemiologi (EPLI), Nasjonalt folkehelseinstitutt i perioden november 2006 til november 2007. Veiledere for oppgaven har vært Kari Furu (forsker ved EPLI), Espen Molden (forsker avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Institutt for farmasi, Universitetet i Oslo) og Svetlana Skurtveit (seniorforsker ved EPLI).

Mange skal takkes for hjelp og støtte underveis i mitt hovedfagsarbeid:

Tusen takk til familie og min kjære Åge.

Takk til alle ansatte ved EPLI for hjelp med store og små utfordringer dette året.

En stor takk rettes til Kari, Espen og Svetlana for den inspirasjonskilden de har vært, for kommentarer og kritiske spørsmål dere har stilt og fordi dere har vært tilgjengelig for spørsmål og diskusjon hele tiden. Deres store engasjement for faget og forskningen har betydd mye for meg dette året.

Det meste har vært nytt under hovedfagsarbeidet, både arbeidssted og arbeidsmiljø, datateknikk, arbeidsmetoder og ikke minst det faglige. Jeg er veldig glad for at jeg fikk muligheten til å oppleve et miljø slik det er på EPLI, og at jeg fått sett Nasjonalt folkehelseinstitutt fra innsiden. Dette er noe jeg tar med meg videre som en svært positiv opplevelse og erfaring.

Helene M. Devold, Oslo, november 2007

## **Abstract**

### **Background**

Inhibition of cytochrome P450 (CYP) enzymes, in particular CYP3A4, is an important drug-interaction mechanism. HMG-CoA reductase inhibitors (“statins”) are frequently used in the treatment of dyslipidaemia. Several statins, including simvastatin and atorvastatin, are metabolized by CYP3A4. Co-medication of CYP3A4 inhibitors is associated with increased risk of statin-induced myotoxicity. Data collected in the Norwegian Prescription Database (NorPD) makes it possible to analyse co-medication at an individual level in the entire Norwegian population. The present cross-sectional study was performed to assess the co-medication prevalence of statins and CYP3A4 inhibitors in an outpatient population.

### **Method**

Data from patients receiving statins in 2004 and 2006 were retrieved from NorPD covering the total population in Norway. Information about co-medication of potent CYP3A4 inhibitors to statin users was also retrieved and the inhibitors included was clarithromycin, erythromycin, itraconazole, fluconazole, ketoconazole, verapamil, diltiazem, amiodarone, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lopinavir, fosamprenavir, atazanavir and tipranavir. Key measurements were prevalence of overall statin use, proportion of co-medication, and the proportion of statins *and* CYP3A4 inhibitors prescribed from the same medical doctor. The analysis was carried out with the statistics programme SPSS.

### **Results**

In 2004 6.7 % (n= 306 364) patients received statins at a pharmacy and 7.8 % (n= 360 894) patients in 2006. In 2004 and 2006 ~ 90 % of these patients received  $\geq 2$  prescriptions on one statin. CYP3A4 inhibitors were prescribed to 17 079 patients (6.3 %) in 2004 and 20 418 patients (6.3 %) in 2006. More than half of the patients co-medicated CYP3A4 inhibitors *and* statins received prescriptions from the same doctor (11 217 of 17 079 patients in 2004 and 13 881 of 20 418 patients in 2006). Most frequently co-medicated were simvastatin and verapamil in 2004 (3 191 patients) and simvastatin and erythromycin in 2006 (4 078 patients).

### **Conclusion**

CYP3A4 inhibitors are frequently co-medicated with statins in Norwegian clinical practice. Alertness when CYP3A4 inhibitors are prescribed would aid physicians and pharmacists to detect these drug combinations with potential interaction risk.

## **Sammendrag**

### **Bakgrunn**

Hemming av cytokrom P450 (CYP) enzymer, spesielt CYP3A4, er en viktig mekanisme bak legemiddelinteraksjoner. HMG-CoA reduktase hemmere (statiner) brukes mye i behandling av hyperlipidemi og flere statiner, deriblant simvastatin og atorvastatin, metaboliseres av CYP3A4. Komedikasjon med CYP3A4-hemmere er assosiert med økt risiko for alvorlige muskelbivirkninger. Ved hjelp av det nasjonale Reseptregisteret er det mulig å analysere komedikasjon av legemidler på individnivå i den norske befolkningen. Hensikten med denne tverrsnittsstudien er å studere prevalensen av komedikasjon hos personer som bruker statiner og utvalgte CYP3A4-hemmere.

### **Metode**

Data på pasienter som mottok statiner i 2004 og 2006, samt CYP3A4-hemmere, ble hentet ut fra Reseptregisteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt. Aktuelle hemmere var: klaritromycin, erytromycin, itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, verapamil, diltiazem, amiodaron, sakinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lopinavir, fosamprenavir, atazanavir og tipranavir. Resultatene ble presentert ved prevalens for statinbruk alene, statinbruk kombinert med CYP3A4-hemmer, og andel CYP3A4-hemmer og statin forskrevet av samme lege. Analysene ble utført ved hjelp av statistikkprogrammet SPSS.

### **Resultat**

I 2004 fikk 6,7 % (n= 306 364) utlevert statiner etter resept fra apotek og 7,8 % (n= 360 894) i 2006. I 2004 og 2006 fikk ~90 % av disse utlevert statiner fra apotek to eller flere ganger. CYP3A4-hemmere ble utlevert til 17 079 kontinuerlige statinbrukere (6,3 %) i 2004 og 20 418 kontinuerlige statinbrukere (6,3 %) i 2006. Mer enn halvparten av de som fikk utlevert hemmer fikk forskrevet CYP3A4-hemmer og statin fra samme lege (11 217 personer i 2004 og 13 881 personer i 2006). Legemidler hyppigst brukt i kombinasjon var i 2004 simvastatin og verapamil (3 191 personer) og i 2006 simvastatin og erytromycin (4 078 personer).


### **Konklusjon**

CYP3A4-hemmere komedisineres relativt hyppig med statiner i klinisk praksis i Norge. Økt oppmerksomhet hos leger ved forskrivning av statiner er nødvendig, samtidig som farmasøyter bør være årvåkne ved utlevering fra apotek. Dette krever økt kunnskap og bevissthet på området.

# 1. Innledning

## 1.1 Bakgrunn

HMG-CoA-reduktasehemmere, også kalt statiner, er mye brukt blant Norges befolkning (1). Legemidlene virker forebyggende mot hjerteinfarkt og død hos risikopasienter ved å senke kolesterol. De mest solgte statinene i Norge (simvastatin og atorvastatin) er spesielt utsatt for interaksjoner med andre legemidler og det medfører en økt bivirkningsrisiko. Samtidig hevder publiserte studier at dagens behandlingsmål for kolesterolnivå bør senkes ytterligere og at en mer aggressiv behandling er nødvendig (2). Mer omfattende retningslinjer vil ikke bare inkludere flere personer, men også øke sannsynligheten for en generelt høyere statindosering (2-4).

På grunn av forskj  i farmakologiske egenskaper har statinene ulikt interaksjonspotensial med andre legemidler. Simvastatin, lovastatin og atorvastatin metaboliseres av enzymet cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Mange legemidler er hemmere av dette enzymet, og kombinasjonsbehandling med simvastatin, lovastatin eller atorvastatin innebærer økt serumkonsentrasjon av statinet og økt bivirkningsrisiko. I juni 2005 bestemte norske helsemyndigheter at simvastatin skulle være foretrukket legemiddel ved behandling av hyperlipidemi (se avsnitt 1.6.1). Dette aktualiserer ytterligere problematikken rundt interaksjoner og økt bivirkningsrisiko hos statinbrukere.

Hensikten med oppgaven er å finne ut hvor ofte utvalgte legemidler kombineres med statiner, samt hvilke statiner som kombineres med hvilke legemidler. Statiner er reseptpliktige legemidler og Reseptregisteret gir oss en unik mulighet til å studere forekomsten av slike interaksjoner på individnivå (5-7). Da kan man si noe om hvor mange som er utsatt for økt bivirkningsrisiko og bruke denne informasjonen til å iverksette tiltak for riktigere legemiddelbruk.

## 1.2 Reseptregisteret

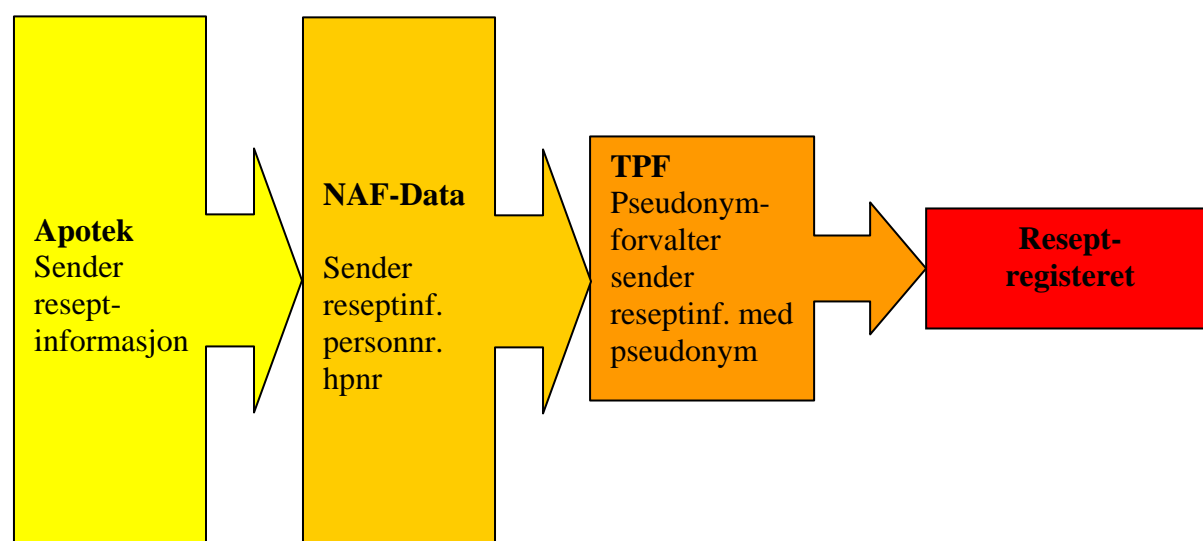
På slutten av 1990-tallet pekte flere offentlige rapporter på mangelen av data vedrørende legemiddelbruk (8-10). Det ble derfor, for første gang i 1996, foreslått å bygge opp en individbasert reseptstatistikk for å bedre datatilgangen. I slutten av 2002 fikk Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) i oppgave fra Helsedepartementet å utvikle og etablere et

landsdekkende pseudonymt reseptbasert legemiddelregister. Datainnsamlingen fra alle apotek i landet startet 1.januar 2004 (7).

Reseptregisteret var det første pseudonyme helseregisteret som ble etablert i Norge. Ved å opprette Reseptregisteret som et pseudonymet register ønsket myndighetene, i tillegg til å oppnå personentydighet, også å ivareta hensynet til konfidensialitet og informasjonssikkerhet (7). Personnummeret til pasientene er en av opplysningene som samles inn fra reseptene, men dette registreres ikke i Reseptregisteret. Personnummeret omdannes til et løpenummer, et pseudonym, som tildeles hver person. Identiteten til personen er kryptert eller skjult, men likevel individuell. Dermed kan man følge personen i registeret over tid uten at identiteten avsløres (11).

Registreringen av dataene foregår ved at apotekene månedlig sender inn sine data til NAF-Data AS. Fra apotekene går reseptene til en tiltrodd pseudonymforvalter (TPF); Statistisk sentralbyrå (SSB). TPF foretar en pseudonymisering av pasientens fødselsnummer og rekvirentens helsepersonellnummer, og danner et unikt løpenummer for hver enkelt pasient og rekvirent. Fra SSB sendes dataene til Reseptregisteret for kvalitetskontroll og registrering (figur 1.1).

**Figur 1.1: Datainnsamling fra apotek til Reseptregisteret**



Kilde: (7)

Reseptregisteret er forankret i Helseregisterloven og hjemlet i egen forskrift (12).

Formålet med Reseptregisteret er å samle inn og behandle data om legemiddelbruk hos mennesker og dyr i Norge for å:

- kartlegge forbruket i landet og belyse endringer over tid
- fremme og gi grunnlag for forskning og utredning for å kunne belyse positive og negative effekter av legemiddelbruk
- gi myndighetene et statistisk grunnlag for kvalitetssikring av legemiddelbruk og overordnet tilsyn, styring og planlegging
- gi legemiddelrekvisitter et grunnlag for intern kontroll og kvalitetsforbedring

Registeret er tilgjengelig for mange ulike brukere, for eksempel forskere, helsepersonell og myndigheter. Allmennheten har også tilgang til dataene gjennom en offentlig tilgjengelig nettside ([www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no)).

### **1.2.1 Bruk av Reseptregisteret i farmakoepidemiologiske studier**

Farmakoepidemiologi defineres som studiet av bruk og effekter av legemidler i store, uselekterte befolkninger etter at legemiddelet er markedsført og tatt i bruk (13;14). Man ønsker å beskrive, forklare, kontrollere og predikere bruk og effekter av legemiddelbehandling innen en gitt tid, sted og befolkning (13;14). Det brukes i stor grad epidemiologisk tankegang og epidemiologiske metoder, og her kan Reseptregisteret bidra med ulike epidemiologiske mål (for eksempel prevalens og insidens).

Frem til 1995 hadde Norge en statseid legemiddelgrossist og det har gjennom grossiststatistikken vært lang tradisjon for nøyaktige data på legemiddelforbruk. Men forbruksstatistikk fra grossist har sine begrensninger siden informasjonen om legemiddelbruk er på et aggregert nivå (6;15). Den inneholder ikke informasjon om hvem som bruker legemidlene (antall personer, alder, kjønn), hvor lenge legemidlene brukes eller hvilke doser legemidlene brukes i (6). Reseptregisteret dekker hele Norges befolkning, og all reseptpliktig utlevering av legemidler fra apotek blir registrert i databasen. Reseptregisteret er basert på individdata og dette gjør det mulig å studere og øke kunnskapen rundt legemiddelbruk i befolkningen i Norge (6).



### **1.3 Reseptregistre i andre land**

Som første land i Norden opprettet Danmark to reseptregistre i 1989 og 1990, Prescription Database of Northern Jutland (PDNJ) og Odense Universitets Farmakoepidemiologiske Database (OPED), som henholdsvis dekker fylkene Nordjylland og Fyn. I databasene er det samlet inn informasjon fra resepter på refusjonsberettigede legemidler utlevert på apotek. I 1994 opprettet "Lægemiddelstyrelsen" i Danmark i tillegg et landsdekkende reseptregister som omfatter alle resepter utlevert på apotek, samt aggregerte opplysninger om legemidler utlevert til sykehus. Reseptene som registreres her er på individnivå og uavhengig av om det gis refusjon eller ikke (14).

Et reseptregister ble opprettet i Finland i 1994 som fortrinnsvis skulle fastslå grunnlag for refusjon av legemidler. På grunn av dette omfatter registeret i hovedsak resepter hvor de forskrevne legemidlene blir refundert delvis eller helt (16).

Sverige opprettet et reseptregister i juli 2005. I likhet med det norske reseptregisteret har det sine begrensninger i forhold til at det ikke inneholder fullstendig informasjon om reseptfrie legemidler, legemidler brukt ved innleggelse på sykehus eller legemidler som pasienter får ved poliklinisk behandling. Foreløpig er det ikke knyttet noen opplysninger om diagnose i det svenske registeret (17).

### **1.4 Klassifisering av legemidler**

Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (ATC) klassifikasjon er et internasjonalt system som klassifiserer legemidler. Ved bruk av ATC-systemet kan man lage statistikker over legemiddelbruk og gjøre sammenlikninger både nasjonalt og internasjonalt. ATC-systemet er et hierarkisk system og legemidlene inndeles i grupper på fem nivåer, for eksempel simvastatin med ATC-kode C10AA01. Nivå 1, markert som C, angir at legemiddelet er i den anatomiske hovedgruppen med virkning på det kardiovaskulære systemet. Nivå to, 10, angir farmakologisk/terapeutisk undergruppe – lipidmodifiserende. Og nivå tre og fire, AA, er kjemisk/farmakologisk/terapeutisk undergruppe – lipidmodifiserende midler, usammensatte HMG-CoA-reduktasehemmere. Det siste og 5.nivået, 01, angir den kjemiske substansen – simvastatin.

ATC-systemet er et verktøy i farmakoepidemiologiske studier og flere databaser i mange land, blant annet Reseptregisteret, bruker ATC-systemet. Det var norske forskere som utviklet ATC-klassifiseringen og i 1982 besluttet WHO's regionale kontor i Europa at WHO's senter for legemiddelstatistikk og metodologi skulle lokaliseres i Oslo. I dag ligger senteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt, avdeling for legemiddelepideologi, og den norske stat finansierer driften av senteret (18).

## 1.5 Samtidig bruk av legemidler

Legemiddelbehandling ved hyperlipidemi er profylaktisk og ofte livslang, og det er stor sannsynlighet for samtidig bruk av andre legemidler i løpet av behandlingen. Samtidig bruk av to eller flere legemidler med potensiell interaksjon kan være bekymringsfullt fordi et legemidlets effekt og sikkerhet stort sett utprøves under monoterapi. Det eksisterer imidlertid ulike definisjoner som beskriver "samtidig bruk": komedikasjon, koadministrasjon, kombinasjonsfarmakoterapi og polyfarmasi (19). Bruk av ulike definisjoner kan skape forvirring og begrenset forståelse for de endepunkter man studerer i farmakoepidemiologiske studier omkring forekomst av legemiddelinteraksjoner.

Tobi et.al. beskriver viktigheten av å definere hva som menes med samtidig bruk, og hvordan ulike definisjoner av begrepet "samtidig bruk" kompliserer systematiske gjennomganger av studier gjort på dette temaet (19). Et eksempel er en studie gjort på bruk av psykotrope legemidler hos barn og unge hvor definisjonen på "samtidig bruk" varierte fra: mer enn to psykotrope legemidler forskrevet av samme lege til samme pasient på samme dag, til barn som innen ett år mottar resept på to eller flere psykotrope legemidler forskrevet av en eller flere leger (20). Slike forskjeller i definisjon av "samtidig bruk" fører til dårlig sammenlignbare estimater.

Komedikasjon er den mest generelle definisjonen på samtidig bruk og den omfatter mulig inntak av to reseptbelagte legemidler på samme dag, uavhengig av forskrivers intensjoner. Tobi et.al. påpeker at det er flere forskrivningsmønstre som fører til komedikasjon:

- *Koforskrivning*: mer enn ett legemiddel fra samme forskriver på samme dag. Egner seg til å studere kvalitet på forskrivning.

- *Samtidig medisinerings*: legemidler forskrevet av en eller flere leger, og ikke nødvendigvis på samme dag. Egner seg til å studere prevalens av komorbiditet blant brukere av en bestemt gruppe legemidler.
- *Mulig samtidig bruk*: legemidler er tilgjengelig for pasienten fordi de er forskrevet innen en viss tidsperiode, og i forhold til mengde forskrevet legemiddel kan de overlappe i bruk. Egner seg til å undersøke hvor mange som kan ta to bestemte legemidler samtidig (19;21).

Man får imidlertid aldri vite med sikkerhet at pasienten har tatt legemidlene samtidig. Ved å kjenne disse forskrivningsmønstrene, og bruke definisjonene aktivt som årsak til komedikasjon, skapes bedre forståelse for begrepet ”samtidig bruk” og man unngår feil ved reproduksjon og vurdering av resultater i farmakoepidemiologiske studier (19).

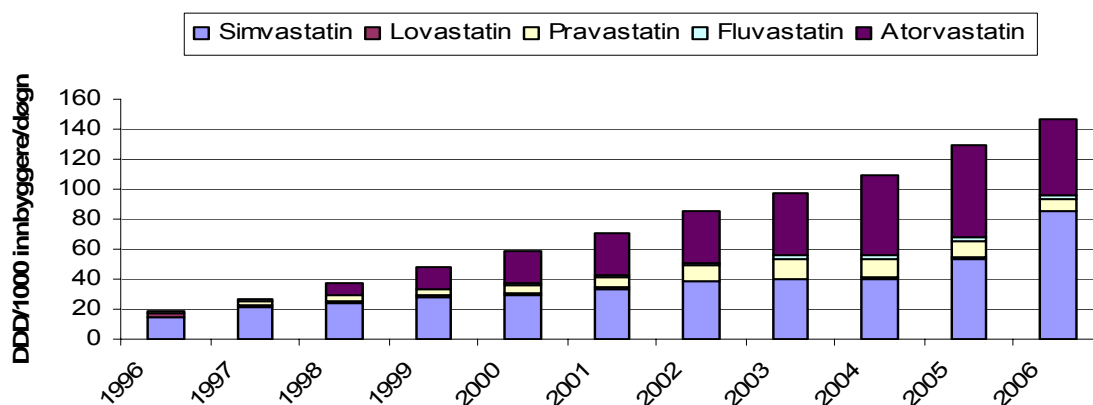
## 1.6 Statiner

### 1.6.1 Historikk

Statiner kom på markedet på 1990-tallet, og i 1994 ble Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) publisert. Den viste at simvastatin reduserte mortalitet ved koronarsykdom ved å senke kolesterolnivået i serum/blod (22;23), og siden den gang har salget av statiner økt kraftig (figur 1.2). Det er i dag fem statiner med markedsføringstillatelse i Norge: simvastatin (C10AA01), lovastatin (C10AA02), pravastatin (C10AA03), fluvastatin (C10AA04) og atorvastatin (C10AA05).

Figur 1.2 viser salg av statiner angitt i antall DDD/1000 innbygger/døgn i perioden 1996 - 2006. Salg av statiner har hatt en kraftig årlig vekst i denne perioden og forbruket i Norge er høyt i forhold til andre europeiske land (1). I 2002 var omsetningen av statiner i Norge på totalt 1,1 milliarder kroner, noe som utgjorde ca. 8 % av totalt legemiddelsalg (3). I følge grossiststatistikken er simvastatin og atorvastatin de mest solgte statinene i Norge (figur 1.2).

**Figur 1.2: Salg av statiner fra grossister i Norge i tidsperioden 1996-2006, målt i antall DDD/1000 innbyggere/døgn.**



Kilde: Grossistbasert legemiddelstatistikk, Nasjonalt Folkehelseinstitutt.

Generiske preparater av simvastatin fikk markedsføringstillatelse i 2003. Simvastatin ble introdusert i indeksprissystemet i 2004 og deretter i trinnprissystemet i 2005. Totalt førte dette til at prisene på simvastatin ble redusert med over 70 % etter utløp av patenttiden.

Prisreduksjonen på simvastatin har medført at kostnadene ved bruk av simvastatin er langt lavere enn tilsvarende behandling med andre statiner (24). Pravastatin fikk generisk konkurranse i 2004, men prisreduksjonen ble ikke like stor som for simvastatin og det var relativt få som brukte pravastatin 10 år etter 4S-studien (25). I følge Legemiddelverket er simvastatin det mest kostnadseffektive kolesterolsenkende legemidlet, samtidig som det var og er et av de mest brukte statinene (24;25). For å ytterligere redusere offentlige og totale utgifter (200-300 millioner kroner) innførte staten fra 1. juni 2005 nye refusjonsvilkår for lipidsenkende midler hvor simvastatin ble foretrukket legemiddel (26). De nye refusjonsvilkårene innebar at alle pasienter som gikk på et annet statin enn simvastatin før 1. juni 2005 måtte bytte til simvastatin, og at alle nye statinbrukere etter 1. juni 2005 må starte med simvastatin som lipidsenkende behandling. Det kan gjøres unntak fra refusjonsvilkårene ved tungtveiende medisinske årsaker, og det betyr at pasienter som opplever problemer med legemiddelinteraksjoner og bivirkninger kan bruke andre statiner enn simvastatin ved kolesterolsenkende behandling (26).

## 1.6.2 Farmakologi

Statiner virker ved å bremse avleiringer av ateromatøse plakk og stabiliserer allerede dannede plakk. Alle statinene er kompetitive hemmere av HMG-CoA reduktase med tanke på binding av substratet HMG-CoA (27). Enzymet katalyserer omdannelsen av HMG-CoA til

mevalonsyre, som er forløperen til kolesterol i kolesterolsyntesen i lever. Når kolesterolproduksjonen hemmes vil intracellulært kolesterol reduseres og man får en oppregulering av LDL-reseptorer i grenseflaten lever/blod (27-29). Dette medfører økt opptak og metabolisme av LDL-kolesterol i lever og dermed synker LDL-kolesterol i serum samtidig som HDL-kolesterol øker noe og triglyserider faller moderat (27;29;30). Relative endringer ved bruk av maksdose hos de ulike statinene er angitt i tabell 1.1.

**Tabell 1.1: Karakteristika for statiner med markedsføringstillatelse i Norge**

	<b>Simvastatin</b>	<b>Lovastatin</b>	<b>Pravastatin</b>	<b>Fluvastatin</b>	<b>Atorvastatin</b>
Opphav	Halvsyntetisk	Mikrobiologisk	Halvsyntetisk	Syntetisk	Syntetisk
Prodrug	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei
Absorpsjon (%)	60-85	31	35	98	30
Biotilgjengelighet (%)	<5	<5	17-18		12
Proteinbinding (%)	95-98	>95	~50	>98	98
Metabolisme	CYP3A4	CYP3A4	Sulfatisering	CYP2C9	CYP3A4
Halveringstid (timer)	2	3	1,8	1,2	14
Vd (liter)	~*	~*	35	34	381
Godkjent maksdose (mg)	80	80	40	80	80
TK reduksjon (%)	37	32	27	27	42
LDL-C reduksjon (%)	48	41	34	34	55
HDL-C økning (%)					
TG reduksjon (%)	20-30	15-25	10-20	10-20	25-35
Ekvipotent dose (mg) (27 % TK reduksjon)	20	40	40	80	10

\*Ingen verdi funnet

Kilder: (27;29;31-36)

I tillegg til endringer i serumlipider er statiner vist å ha direkte effekter på endotel celfunksjon gjennom påvirkning av inflammatoriske reaksjoner og celleproliferasjon av glatt muskulatur (27). Hemming av ikke-steroide isoprenoidforbindelser, som også dannes av mevalonsyre, er en mulig forklaring på disse pleiotrope tilleggseffektene (27).

Atorvastatin, lovastatin, fluvastatin og simvastatin er lipofile substanser, mens pravastatin er mer hydrofil på grunn av en polar hydroksylgruppe i den kjemiske strukturen (27). Lovastatin og simvastatin administreres som pro-drugs i lakton-form (ikke-aktiv) og hydrolyseres enzymatisk til den aktive hydroksysyreform in vivo (27;37). De andre statinene administreres på hydroksysyre form (aktiv).

Statinene har lav biotilgjengelighet og dette tyder på en omfattende førstepassasje-metabolisme, men siden leveren er målorgan for statinene er effektiv førstepassasje viktigere enn høy biotilgjengelighet (27;37). Forskjellige mekanismer bidrar til effektivt førstepassasjeopptak; passiv diffusjon gjennom hepatocyt cellmembranen hos lipofile statiner, mens utstrakt transportmediert opptak er hovedmekanismen for mer hydrofile statiner (27). I tillegg bindes statinene i stor grad til plasmaproteiner og det resulterer i lav systemisk eksponering av ubundet, farmakologisk aktivt statin.

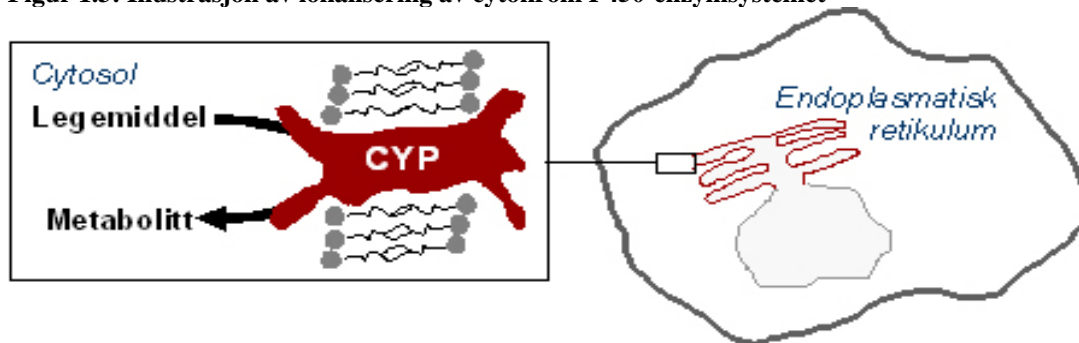
Alle statinene absorberes raskt etter inntak og oppnår maksimal plasmakonsentrasjon ( $T_{max}$ ) innen fire timer. Kolesterol syntesen i kroppen er størst om kvelden og atorvastatin kan inntas morgen eller kveld på grunn av en lang halveringstid (14 timer). De øvrige statinene bør tas om kvelden på grunn av en kortere halveringstid på  $\leq 3$  timer.

### *Metabolisme*

Simvastatin, lovastatin og atorvastatin metaboliseres hovedsakelig via enzymet CYP3A4 som tilhører cytokrom P450-enzymssystemet (CYP450). Disse enzymene er spesielt høyt uttrykt i lever og tarmvegger (figur 1.3). Enzymene er involvert i omsetningen av mer enn 50 % av alle legemidler og har en beskyttende funksjon i kroppen ved at de (som oftest) omdanner potensielt toksiske stoffer til mindre skadelige metabolitter (38-40). Det finnes ulike CYP-enzym, og de er inndelt i ulike familier og underfamilier etter genetisk slektskap. Nomenklatur er bestemt ut fra homologi av aminosyresekvensen mellom hvert enkelt CYP-enzym, og det angis med tall og bokstaver. CYP3 angir 40 % homologi, CYP3A tilsvarer 60 % genetisk likhet og CYP3A4 er det individuelle enzymet (39). Eksempler på andre CYP-enzym er CYP3A5, CYP2D6 og CYP2C19.

Metabolismen av statinene kan påvirkes ved komedikasjon av andre legemidler som hemmer CYP3A4. Statinet systemiske eksponering øker på grunn av dette og virkningen av statinet kan hos enkelte personer endres (39;40). Fluvastatin og pravastatin metaboliseres ikke av CYP3A4 i betydelig grad. Pravastatin utskilles mer eller mindre uforandret i feces via galle og i urinen, mens fluvastatin metaboliseres hovedsaklig av CYP2C9 (37;41;42). Ulik metabolisme av statinene innebærer at de har ulikt interaksjonspotensial med blant annet CYP3A4-hemmere (se punkt 1.7.3).

**Figur 1.3: Illustrasjon av lokalisering av cytokrom P450-enzymsystemet**



Kilde: (43)

### 1.6.3 Klinisk effekt

Indikasjon for bruk av statiner er hyperlipidemi, men den endelige hensikten er å redusere mortalitet og morbiditet ved koronarsykdom ved harde endepunkter. Ved en oppnådd kolesterolreduksjon forebygger man ikke bare koronar hjertesykdom, men også perifer karsykdom og hjerneslag (44). Statiner gir en svært effektiv LDL-kolesterolsenkning (34-55 %), hvor atorvastatin viser størst reduksjon i LDL-kolesterol fulgt av simvastatin (tabell 1.1) innenfor maksdoering.

De enkelte statiner har ulik dokumentasjon på harde endepunkter. 4S viste signifikante reduksjoner i total mortalitet og kardiovaskulære hendelser hos pasienter behandlet med simvastatin. Studien kunne vise at relativ risiko for total mortalitet var 0,70 (95 % CI 0,58-0,85) hos simvastatinbrukere (23). Relativ risiko for koronar død var 0,58 (95 % CI 0,49-0,73) og relativ risiko for en kardiovaskulær hendelse blant simvastatinbrukere var 0,66 (95 % CI 0,59-0,75). West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) inkluderte menn med forhøyet kolesterol og fant at bruk av pravastatin reduserte risiko for total mortalitet med 22 % (45). Pravastatin reduserte risiko for koronar død med 33 % og gav en 31 % risikoreduksjon i koronar død eller ikke-fatal hjerteinfarkt (45). Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease trial (LIPID) inkluderte menn og kvinner som mottok 40 mg pravastatin daglig. Studien viste en risikoreduksjon på 23 % i total dødelighet og at risiko for fatalt og ikke-fatal hjerteinfarkt ble redusert med 29 % (45). En meta-analyse gjort av LaRosa et al.(46) sammenlignet fem kliniske utprøvningsgjort for å måle effekt av statinbehandling på kliniske utfall (simvastatin, atorvastatin, pravastatin). Meta-analysen viser at risikoreduksjon for kardiovaskulær død ligger mellom 15-36 %, risiko for koronar død reduseres med 20-43 % og reduksjon i risiko for kardiovaskulær hendelse er mellom 25-38 % ved bruk av statiner (46).

### 1.6.4 Bivirkninger

De vanligste ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ) bivirkningene av statiner er gastrointestinale forstyrrelser, pankreatitt, hodepine, asteni, søvnløshet, utslett, leddsmarter, myalgi og transaminasestigninger (30). Myopati og rabdomyolyse er sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ), men svært alvorlige bivirkninger. Myopati er en generell betegnelse som refererer til flere sykdommer i muskelvev og myalgi er muskelsmerter og svakhet uten økning i serum kreatin kinase (CK) (47), men her varierer definisjonene noe. Rabdomyolyse er muskelsymptomer med en markert økning i CK, vanligvis  $>10$  ganger øverste grense for normalt nivå (48;49). (Muskelbivirkninger er videre omtalt i punkt 1.7).

### 1.7 Muskelbivirkninger

Muskelbivirkninger av statiner er en klasseeffekt og i 2001 ble cerivastatin trukket tilbake fra markedet verden over på grunn av en høyere forekomst av alvorlige bivirkninger enn andre statiner. Rabdomyolyse ble rapportert hyppigere hos de som brukte cerivastatin i høyest mulig dose (0,8 mg/dag) eller blant de som brukte cerivastatin i kombinasjon med gemfibrozil (50;51). Ut fra tilfeller av statinindusert rabdomyolyse innrapportert til Food and Drug Administration (FDA) i USA var det 3,16 tilfeller per en million forskrivninger hos cerivastatinbrukere (52;53) og 0,12 tilfeller per en million forskrivninger hos simvastatinbrukere (52;53). National Lipid Associations (NLA) arbeidsgruppe for statinsikkerhet gjennomgikk 21 kliniske studier og fant at myopati skjer hos fem personer per 100 000 personår blant alle statinbrukere og at rabdomyolyse inntreffer hos 1,6 personer per 100 000 personår blant alle statinbrukere (49).

Myopati og rabdomyolyse kan oppstå av andre årsaker enn statinbruk, som for eksempel misbruk av alkohol og narkotika, muskelskade, anfallssykdommer, nedsatt nyrefunksjon, arvelige eller metabolske lidelser og infeksjoner (51). Selv om rabdomyolyse er en sjelden bivirkning av statiner, gjør den prevalente bruken av dem det mer aktuelt å optimalisere forskrivningen i forhold til sikkerhet og toleranse. I tilfellet med cerivastatin ser man hvor viktig det er å være oppmerksom på at myopati og rabdomyolyse også kan oppstå ved bruk av statiner.



### **1.7.1 Mekanismer**

Den cellulære mekanismen bak statinindusert rabdomyolyse er foreløpig uklar, men risiko for bivirkninger er relatert til statiners systemiske eksponering (37). En mulig teori er at toksisiteten av statiner er direkte knyttet til deres inhibitoriske virkning på HMG-CoA reduktase i skjelettmuskelceller. HMG-CoA reduktase katalyserer produksjonen av mevalonsyre, som er en viktig komponent ved celleproliferasjon og koenzym Q<sub>10</sub> (viktig for aerob energisyntese) (37). En annen teori er at statiners muskeltoksisitet ikke er direkte knyttet til HMG-CoA reduktasehemmende aktivitet. Bakgrunnen for dette er en studie som viste at serumnivåer av inaktive laktonformer, og ikke aktive syreformer, var økt hos pasienter med statin-indusert myopati (37).

Symptomer forbundet med disse bivirkningene kan være alt fra diffus myalgi og muskelsvakhet uten stigning i CK til intense muskelsymptomer med CK-stigninger mer enn 5-10 ganger øvre normalområde. Lekkasje av myoglobin, CK og elektrolytter fra muskelceller i tverrstripet muskulatur til systemisk sirkulasjon, og økte plasmanivåer av disse, er tegn på muskelnekrose. Hvis muskelcelleskaden ikke opphører/forhindres vil utfelling av myoglobin gjennom nyrene etter hvert oppstå, og dette disponerer for nyreskade. En høy CK-verdi er hovedindikator på rabdomyolyse, men rødbrunfarget urin på grunn av tilstedeværelse av myoglobin vil også ofte oppstå. Elektrolyttforstyrrelsene omfatter hyperkalemi, som kan kompliseres med akutt hjertestans, og kalsium/fosfatendringer. I tillegg er metabolsk acidose en mulig komplikasjon ved rabdomyolyse (37;54;55).

### **1.7.2 Risikofaktorer**

Ulike risikofaktorer kan disponere for utvikling av myopati og rabdomyolyse ved bruk av statiner. Dette inkluderer kvinnelig kjønn, alder >65 år, lever- og nyresykdom, diabetes mellitus, hypotyreoidisme, hyperkalemi, muskelsykdom og statindose 40 mg eller høyere (56;57). Andre mulige risikofaktorer er lav kroppsvekt og postoperative tilstander. For simvastatin, lovastatin og atorvastatin gir samtidig bruk av legemidler som hemmer CYP3A4 økt risiko for myopati og rabdomyolyse (58).

I USA og Australia er det undersøkt antall rapporterte tilfeller rabdomyolyse inntruffet hos personer som har brukt statiner. Tabell 1.2 viser innrapporterte tilfeller til FDA i USA fra november 1997 – mars 2000 og til Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC) i

Australia fra 1992- november 2003. I USA og Australia har de oppgitt antall tilfeller rabdomyolyse og hvor mange prosent av disse som i tillegg til statinbruk hadde en eller flere risikofaktorer. I USA har de fremhevet andelen blant innrapporterte tilfeller med samtidig bruk av andre legemidler som kan gi økt risiko for rabdomyolyse (59;60).

**Tabell 1.2: Antall innrapporterte tilfeller rabdomyolyse i USA (1997-2000) og Australia (1992-2003).**

	USA		Australia		
Statin	Antall tilfeller	Andel med legemiddelinteraksjoner	Antall tilfeller	Andel med legemiddelinteraksjoner	Andel med økt risiko*
Simvastatin	215	3,7 %	91	77 %	94 %
Lovastatin	40	18 %	_**	_**	_**
Pravastatin	71	11 %	5	-	80 %
Fluvastatin	11	30 %	2	-	100 %
Atorvastatin	73	9,6 %	26	44 %	73 %

\*ADRAC har tatt med alle kjente risikofaktorer, ikke bare statin i kombinasjon med andre legemidler.

\*\*Lovastatin ikke registrert legemiddel i Australia.

Kilde: (59;60)

Det ville vært uetisk å designe en kontrollert klinisk studie hvor primært endepunkt var legemiddelrelaterte bivirkninger, og de fleste studier gjort med statiner er kliniske utprøvnings hvor personer med forhåndsdefinerte risikofaktorer blir ekskludert.

Det finnes ulike estimater på hvor mye risiko øker ved bruk av statiner i kombinasjonsterapi. For eksempel har Schech et al vist at statinbrukere >65 år har fire ganger høyere risiko for rabdomyolyse enn personer <65 år (57). Myopati opptrer i ca. 0,02 %, 0,08 % og 0,53 % ved bruk av henholdsvis 20, 40 og 80 mg simvastatin/dag (32). Neuvonen et al. rapporterer at deltakere i en klinisk utprøving hvor man fikk simvastatin 20-80 mg daglig i tillegg til verapamil (0,63 %) hadde en insidens for utvikling av myopati 10 ganger høyere enn de som *ikke* fikk verapamil i tillegg (0,061 %) (42). De fant også at myopati opptrer hos 1 % hos pasienter som tar 40 eller 80 mg simvastatin sammen med verapamil, eller tar 80 mg simvastatin i kombinasjon med diltiazem. I en annen studie fant man at kombinasjonen 80 mg simvastatin og amiodaron gav 6 % insidens for utvikling av myopati (42). Insidensen for myopati og videre progresjon til rabdomyolyse er forhøyet ved samtidig bruk av legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av statiner (51). Amiodaron, verapamil og diltiazem er eksempler på CYP3A4-hemmere som øker serumkonsentrasjon av flere statiner.

### 1.7.3 CYP3A4-interaksjoner

Statiner har ulikt interaksjonspotensiale avhengig av hvordan de metaboliseres i kroppen. Statinene administreres peroralt i laktonform (ikke-lipidsenkende) eller syreform (lipidsenkende) og in vivo er statiner i likevekt mellom laktonform og syreform. Det er laktonformen som primært er substrat for CYP3A4, og siden laktonformene metaboliseres av CYP3A4 i større grad enn syreformene vil laktonformen være utsatt for redusert eliminasjon ved hemming av CYP3A4 (37;41). Simvastatin, lovastatin og atorvastatin metaboliseres i stor grad av CYP3A4, og hemming av CYP3A4 er hovedårsaken til legemiddelinteraksjoner ved bruk av disse statinene i kombinasjon med andre legemidler (38). En interaksjonsstudie gjort mellom itraconazol og atorvastatin viste at atorvastatins syreform, laktonform og HMG-CoA reductasehemmende virkning ble økt, henholdsvis, 3,3-, 4,4- og 1,6 ganger (61). Dette viser at økningen av ikke-metabolisert atorvastatin er mer uttalt enn den HMG-CoA reductasehemmende aktiviteten, og det kan bety at endringen i ikke-metabolisert atorvastatin (laktonform) er et bedre mål på den økte risikoen for statintoksisitet enn serumkonsentrasjon av HMG-CoA reductasehemmende aktivitet (37;61).

Komedikasjon av hvilken som helst potent CYP3A4-hemmer med simvastatin, lovastatin og atorvastatin kan øke den systemiske eksponeringen av disse statinene. Sterke CYP3A4-hemmere som ritonavir og itraconazol kan øke arealet under plasmakonsentrasjon-tids kurven (AUC) opptil 20 ganger (42). Tabell 1.3 viser relativ økning i systemisk eksponering av statiner ved komedikasjon av CYP3A4-hemmer og statin.

**Tabell 1.3: Økning i relativ systemisk eksponering av statiner når komedisinert med CYP3A4-hemmer.**

Hemmere:	Simvastatin	Lovastatin	Atorvastatin
Verapamil	2,8 <sup>3</sup>	-	-
Diltiazem	4,8 <sup>4</sup>	3,6 <sup>2</sup>	-
Itraconazol	18,6 <sup>4</sup>	8,6-22,1 <sup>3</sup>	2,5-3,3 <sup>3</sup>
Nelfinavir	6,1 <sup>1</sup>	-	1,7 <sup>1</sup>
Ritonavir/Saquinavir	32,2 <sup>3</sup>	-	3,9 <sup>3</sup>
Erytromycin	3,9 <sup>3</sup>	-	1,3 <sup>1</sup>
Klaritromycin	-	-	1,8 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Basert på serum HMG-CoA reductase hemmende aktivitet

<sup>2</sup> Basert på total serumkonsentrasjon av syre- (aktiv) og laktonform (ikke-aktiv)

<sup>3</sup> Basert på serumkonsentrasjon av syreform (aktiv)

<sup>4</sup> Basert på serumkonsentrasjon av laktonform (ikke-aktiv)

Kilde: (37;62)

Man vet ikke nøyaktig hvor lenge en person kan være utsatt for CYP3A4-hemming før muskelbivirkninger gjør seg gjeldende. Det finnes flere tilfeller hvor hemmere gitt over kortere (7-10 dagers antibiotikakur) eller lengre tidsrom (for eksempel kronisk bruk av antiarytmika) har gitt plutselige og alvorlige muskelbivirkninger. Derfor er det rimelig å tro at både kortere og lenger perioder med hemming kan forårsake muskelbivirkninger og i ytterste konsekvens rabdomyolyse. Endring av medisinerer enten dosejustering av statinet (doseøkning), komedikasjon av en CYP3A4-hemmer over kortere eller lengre tidsperioder eller patofysiologiske endringer kan plutselig manifesteres i en muskelbivirkning. Dette er beskrevet i ulike kasustikker, men man finner ingen klar indikasjon på hvor lang tid det tar fra introduksjon av statin/endring til bivirkningen opptrer (38;55;60).

## **2. Formål**

### **2.1 Hovedmål**

Undersøke personer som bruker statiner kontinuerlig og samtidig med CYP3A4-hemmere i Norge basert på data fra Reseptregisteret i 2004 og 2006 og analysere disse nærmere.

### **2.2 Delmål**

- Sammenligne fordeling av kjønn, alder og geografisk tilhørighet hos kontinuerlige statinbrukere som behandles med og uten CYP3A4-hemmere
- Sammenligne fordeling av statintype og -dosering hos kontinuerlige statinbrukere som behandles med og uten CYP3A4-hemmere
- Undersøke i hvilken grad kontinuerlig statinbruk og komedikasjon av CYP3A4-hemmere er forskrevet av samme lege

### 3. Materiale og metode

#### 3.1 Datakilder

Forskningsfiler fra Reseptregisteret for 2004 og 2006 ble utlevert fra Avdeling for legemiddelepidemiologi ved Divisjon for epidemiologi, Nasjonalt Folkehelseinstitutt.

Følgende variabler fra Reseptregisteret ble inkludert i forskningsfilen:

- Pasientens kjønn, fødselsår og bostedsfylke
- Pasientens løpenummer (pseudonymisert fødselsnummer)
- Varenummer, ATC-kode, antall DDD og utleveringsdato for de utvalgte legemidlene
- Resepttype (refusjon/ikke-refusjon) og resept-id
- Forskrivers løpenummer (pseudonymisert helsepersonellnummer)

En fullstendig liste av variabler i Reseptregisteret kan finnes på [www.reseptregisteret.no](http://www.reseptregisteret.no).

Første og siste dato for utlevering av statin er viktig for å undersøke hvilke andre legemidler som ble utlevert i samme tidsrom. Forskrivers løpenummer ble brukt til å identifisere forskrivning fra samme lege.

#### 3.2 Utvalg

Datafilene fra Reseptregisteret omfattet personer som har fått utlevert minst en resept på legemiddel i ATC-gruppe C10A A (HMG-CoA-reduktasehemmere) i 2004 og 2006 fra norske apotek. I tillegg ble statinbrukernes utleveringer av CYP3A4-hemmerne verapamil (C08D A01), diltiazem (C08D B01), amiodaron (C01B D01), erytromycin (J01F A01), klaritromycin (J01F A09), ketokonazol (J02A B02), flukonazol (J02A C01), itrakonazol (J02A C02) og HIV-proteasehemmere (J05A) i samme tidsperiode inkludert.

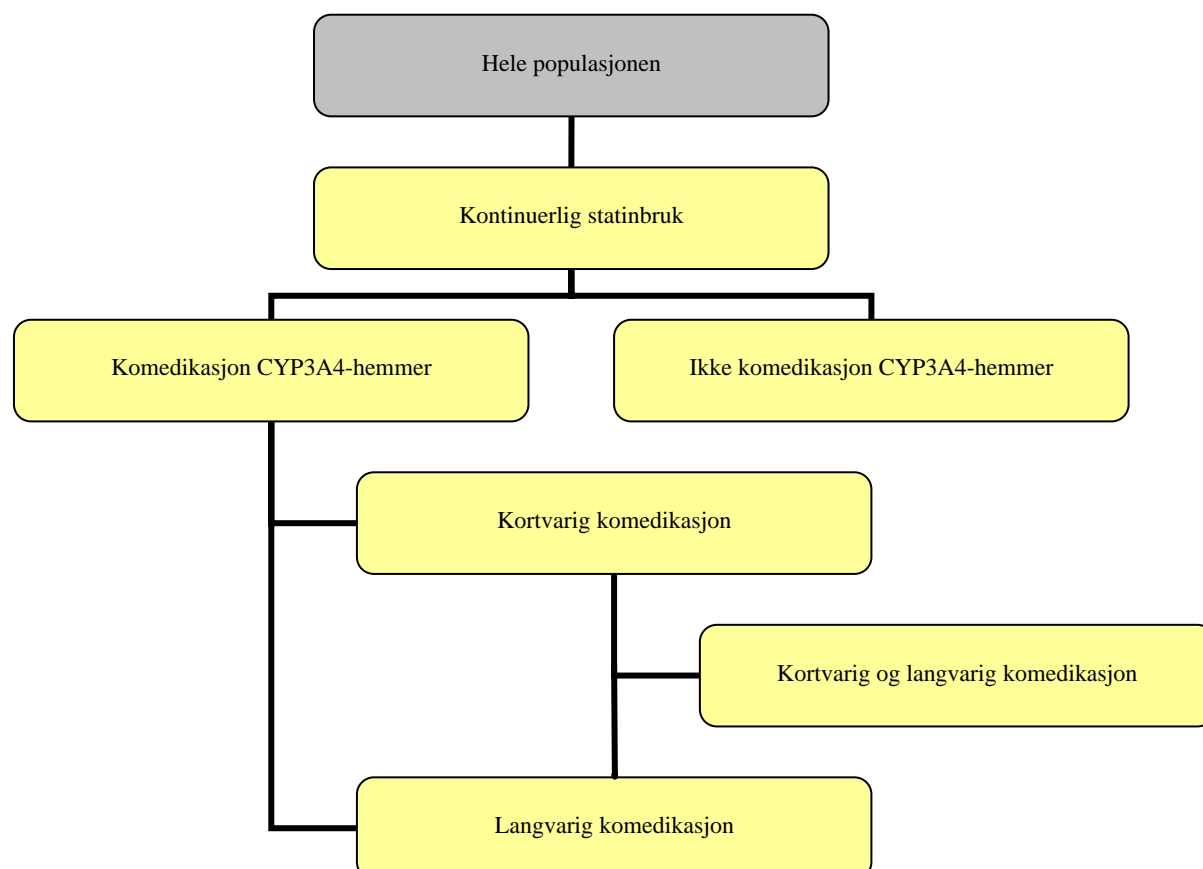
Fra disse dataene ble det bare tatt med personer med riktig registrert fødselsnummer.

DDD-verdi og ATC-kode er basert på den fastsatte verdien og klassifiseringen fra 2007 (18).

### 3.2.1 Seleksjon i materialet

Datafilene ble oppdelt som vist i figur 3.1. Hele populasjonen var de som fikk utlevert minst ett statin i løpet av 2004 eller 2006. Personer som fikk utlevert statin på minst to ulike datoer i løpet av året ble definert som kontinuerlige statinbrukere. Forskningsfilen ble videre delt inn i brukere og ikke-brukere av CYP3A4-hemmere. Brukere av CYP3A4-hemmere ble identifisert som personer med minst en utlevering av en hemmer i tidsperioden de fikk utlevert ett statin, det vil si ved samme utleveringsdato eller mellom utleveringsdatoene for statinet. Ut fra gruppen ”Kontinuerlige statinbrukere med komedikasjon av CYP3A4-hemmer” ble de som hadde lang- og kortvarig bruk av CYP3A4-hemmer identifisert.

**Figur 3.1: Oppdeling av forskningsfilen**



Utlevering av CYP3A4-hemmer på samme dag som statinet eller mellom statin-utleveringene ble i oppgaven definert som komedikasjon i tråd med definisjonen gitt i avsnitt 1.5.

Tallmaterialet er benyttet på to måter:

- identifikasjon av antall individer tilhørende hver gruppe i tallmateriale uavhengig av bruk av en eller flere statintyper (illustrert i figur 3.1).
- identifikasjon av antall individer tilhørende hver statintype

Det er sett på ulike statintyper hver for seg og identifisert antall personer som bruker hver enkelt statintype. Enkelte personer bytter statintype en eller flere ganger i løpet av ett år, og derfor vil antall personer identifisert blant ulike statintyper være høyere enn antall personer identifisert på individnivå.

Det er beregnet gjennomsnittlig dose og median for styrke (mg) utlevert av statinene i Norge. Dette er gjort for å se om gjennomsnittsdosen og median for utlevert statin endrer seg fra 2004 til 2006.

Aldersjustering blir brukt i oppgaven for å korrigere for forskjeller i alder i ulike fylker. Dette muliggjør valide sammenligninger av legemiddelbruk mellom ulike fylker, selv om de har en forskjellig alderssammensetning (63). Justeringer av denne typen er vanlig i epidemiologiske sammenligninger for å fjerne effekten av konfunderende variabler, i dette tilfelle alder. I oppgaven er det brukt aldersjustering etter indirekte metode, som innebærer at man finner forventet antall statinbrukere og en indeksverdi for forventet og faktisk antall statinbrukere i hvert fylke. Dette gir en aldersjustert prevalens for statinbruk i hvert fylke sammenlignet med prevalens for hele befolkningen på landsbasis (63).



### 3.2.2 Studerte legemidler

Tabell 3.1 viser legemidler som ble inkludert i studien. Alle HMG-CoA-reduktasehemmere (ATC-kode C10A A) ble inkludert sammen med et utvalg av CYP3A4-hemmere. Alle legemidlene er selektert med ATC-koder som samsvarer med oral administrasjon.

**Tabell 3.1: Studerte legemidler. Tabellen viser de legemidlene som tilhører ATC-kode C10A A og de legemidlene som hemmer CYP3A4-isoenzymet.**

Legemidler mot høyt kolesterol			Legemidler som hemmer CYP3A4			
ATC-kode	Virkestoff	Varenavn	ATC-kode	Virkestoff	Varenavn	Indikasjon
C10A A01	Simvastatin	Zocor/Simvastatin	C01B D01	Amiodaron <sup>1</sup>	Cordarone	Arytmier
C10A A02	Lovastatin	Mevacor/Lovastatin	C08D A01	Verapamil <sup>1</sup>	Isoptin/Verakard	Angina Pectoris / Variantangina
C10A A03	Pravastatin	Pravachol/Pravastatin	C08D B01	Diltiazem <sup>1</sup>	Cardizem/Diltiazem	Hypertensjon/Angina pectoris
C10A A04	Fluvastatin	Lescol/Lescol Depot	J01F A01	Erytromycin <sup>2</sup>	Ery-Max/Abbotcin	Bakterielle infeksjoner
C10A A05	Atorvastatin	Lipitor	J01F A09	Klaritromycin <sup>2</sup>	Klacid/Klaritromycin	Bakterielle infeksjoner
			J02A B02	Ketokonazol <sup>2</sup>	Fungoral	Soppinfeksjon
			J02A C01	Flukonazol <sup>2</sup>	Diflucan/Fluconazol	Soppinfeksjon
			J02A C02	Itrakonazol <sup>2</sup>	Sporanox	Soppinfeksjon
			J05A E01	Sakanavir <sup>1</sup>	Invirase	Behandling av HIV
			J05A E02	Indinavir <sup>1</sup>	Crixivan	Behandling av HIV
			J05A E03	Ritonavir <sup>1</sup>	Norvir	Behandling av HIV
			J05A E04	Nelfinavir <sup>1</sup>	Viracept	Behandling av HIV
			J05A E06	Lopinavir <sup>1</sup>	Kaletra	Behandling av HIV
			J05A E07	Fosamprenavir <sup>1</sup>	Telzir	Behandling av HIV
			J05A E08	Atazanavir <sup>1</sup>	Reyataz	Behandling av HIV
			J05A E09	Tipranavir <sup>1</sup>	Aptivus	Behandling av HIV

<sup>1</sup>CYP3A4-hemmer med langvarig bruksindikasjon, <sup>2</sup>CYP3A4-hemmer med kortvarig bruksindikasjon  
Kilde: (64;65)

Legemidlene i ATC-gruppe C10A A har hyperkolesterolemi som eneste indikasjon.

### 3.4 Undersøkte epidemiologiske mål og ulike definisjoner

Ettårsprevalens:	Andelen av befolkningen som løste inn minst en resept på det aktuelle legemiddelet i løpet av et år. Teller både ”nye” og ”gamle” tilfeller. Befolkningsgrunnlaget er basert på data fra Statistisk sentralbyrå (SSB) beregnet fra 1.januar hvert år.
DDD (Definerte døgndoser)	Den antatt gjennomsnittlige døgndose brukt ved preparatets hovedindikasjon hos voksne.
DDD/1000 innbyggere/døgn	Et estimat av andelen av befolkningen i promille som får et statin. Et estimert forbruk av et legemiddel på 10 DDD/1000 innbyggere/døgn indikerer at 10 av 1000 personer (dvs 1 % av befolkningen) daglig bruker dette legemiddelet. Dette er et grovt estimat og er bare gjeldene hvis det er en god korrelasjon mellom DDD og den faktiske brukte døgndosen.
Kontinuerlig statinbruk	Tidsperioden fra første til siste utlevering av ett statin fra apotek.
Kortvarig CYP3A4-hemmer	CYP3A4-hemmer med kortvarig bruksindikasjon, for eksempel erytromycin normalt forskrevet i 7-10 dager.
Langvarig CYP3A4-hemmer	CYP3A4-hemmer med langvarig bruksindikasjon, for eksempel verapamil normalt forskrevet over lengre perioder (evt. livslang behandling).
Kontinuerlig statinbruk med komedikasjon av CYP3A4-hemmer	Tidsperioden fra første til siste utlevering av ett statin fra apotek hvor det i tillegg ble utlevert minst en CYP3A4-hemmer til samme person.
Kontinuerlig statinbruk <i>uten</i> komedikasjon med CYP3A4-hemmere	Tidsperioden fra første til siste utlevering av ett statin fra apotek hvor det <i>ikke</i> ble utlevert CYP3A4-hemmer i tillegg.

### **3.5 Analyser og datapresentasjon**

Resultatene blir presentert ved prevalens for kontinuerlig statinbruk, kontinuerlig statinbruk med og uten komedikasjon av CYP3A4-hemmer og andel CYP3A4-hemmer og statin forskrevet av samme lege. Ved de ulike statintypene er det sett på:

- Frekvenser
- Dosering
- Kjønn
- Alder
- Geografisk tilhørighet

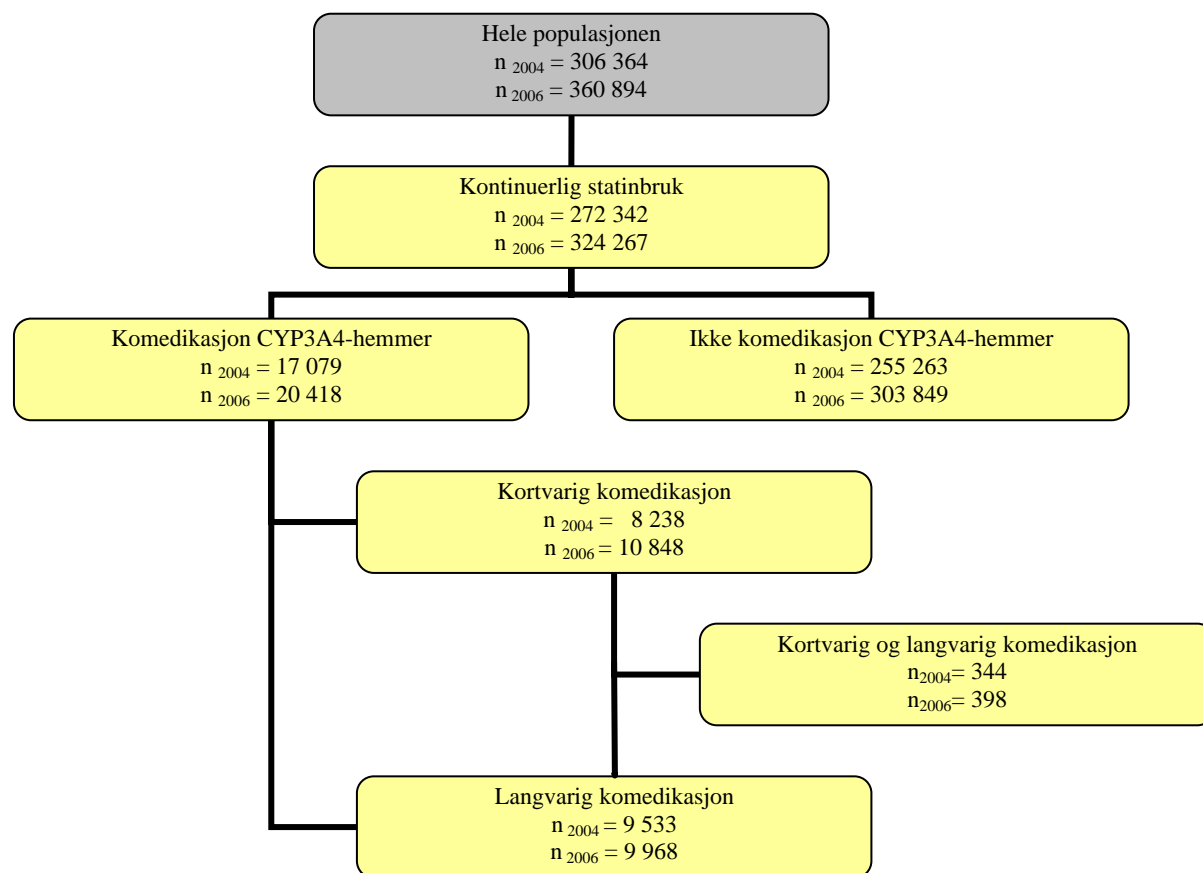
Antall angitt i figur 4.1 er antall individer tilhørende hver gruppe i tallmaterialet.

Statistical Package for Sosial Science (SPSS) versjon 14.0 er brukt i analysearbeidet i denne studien. SPSS er et statistikk- og databehandlingsprogram som er benyttet til de deskriptive analysene som er gjort.

## 4. Resultater

Figur 4.1 viser oppdelingen av datafilene og antall individer tilhørende hver gruppe. Antall personer i figur 4.1 er antall individer uavhengig av bruk av en eller flere statintyper i løpet av ett år. Enkelte personer byttet statintype i løpet av ett år og disse ble telt to eller flere ganger i materialet. Derfor vil antall personer i figur 4.1 være lavere enn i tabellene som viser statintypene hver for seg.

**Figur 4.1: Oppdeling av forskningsfilen**



### 4.1 Prevalens

Det var 306 364 personer (6,7 % av den norske befolkningen) som fikk minst ett statin i 2004 og 360 894 (7,8 %) personer i 2006. Kjønnsforskjellene var små med en liten overvekt av menn. I 2004 fikk 163 784 menn (7,2 % av den norske mannlige befolkningen) statin og 193 462 menn (8,4 %) i 2006. Blant kvinnene fikk 140 580 (6,1 % av den norske kvinnelige

befolkningen) statin i 2004 og 167 432 kvinner (7,2 %) i 2006. I 2004 fikk 272 342 (88,9 % av "Hele populasjonen") personer minst ett statin forskrevet to eller flere ganger i 2004 og 324 267 (89,0 %) personer i 2006. I 2004 var 17 079 personer (6,3 % av de som brukte statiner kontinuerlig) komedisinert med kort- og/eller langvarig CYP3A4-hemmere. I 2006 var tilsvarende tall 20 418 personer (6,3 %). I 2004 ble 8 238 personer (40,3 % av de som fikk samtidig behandling med CYP3A4-hemmere) utsatt for kortvarig hemming og 9 533 (46,7 %) personer for langvarig hemming av CYP3A4. Tilsvarende tall for 2006 var for kortvarig hemming 10 848 (53,1 %) personer og langvarig hemming 9 968 (48,8 %) personer. I 2004 brukte 255 263 (83,3 %) personer statiner uten CYP3A4-hemmere og 303 849 (84,2 %) personer i 2006 (figur 4.1).

#### 4.1.1 Kontinuerlig statinbruk

Antall personer som fikk utlevert statiner minst to ganger i løpet av ett år var 272 342 personer i 2004 og 324 267 personer i 2006. Tabell 4.2 viser prevalens for kontinuerlig statinbruk i 2004 og 2006 fordelt på de ulike statinene. Flest personer brukte atorvastatin i 2004 (43 % blant kontinuerlige statinbrukere), mens simvastatin var mest brukt i 2006 (63 %). Det er ingen tydelige kjønnsforskjeller med flest mannlige brukere blant alle statinene. Enkelte personer byttet type statin i løpet av ett år, og disse personene ble telt to eller flere ganger i materialet. Totaltallene i tabell 4.2 er derfor høyere enn i figur 4.1.

**Tabell 4.2: Antall og andel personer med kontinuerlig statinbruk i 2004 og 2006, fordelt på kjønn og statin (n<sub>2004</sub>= 282 384, n<sub>2006</sub>= 359 084).**

		2004				2006			
		Menn (N= 2 269 049)		Kvinner (N= 2 308 408)		Menn (N= 2 301 981)		Kvinner (N= 2 338 238)	
ATC-gruppe	Virkestoff	n	%	n	%	n	%	n	%
C10AA01	Simvastatin	60 732	2,7	51 390	2,2	119 299	5,2	107 373	4,6
C10AA02	Lovastatin	1 245	0,1	1 563	0,1	895	0,0	1 122	0,1
C10AA03	Pravastatin	21 841	1,0	17 559	0,8	14 640	0,6	11 785	0,5
C10AA04	Fluvastatin	4 030	0,2	3 973	0,2	3 451	0,2	3 176	0,1
C10AA05	Atorvastatin	63 348	2,8	56 703	2,5	53 160	2,3	44 183	1,9
Totalt		151 196		131 188		191 445		167 639	

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt.

#### 4.1.2 Kontinuerlig statinbruk *uten* komedikasjon med CYP3A4-hemmere

Antall personer som fikk utlevert statiner minst to ganger i løpet av ett år var 264 781 personer i 2004 og 338 472 personer i 2006. Siden de aller fleste pasienter ikke blir komedisinert med CYP3A4-hemmere, blir denne gruppen svært lik gruppen ”Kontinuerlig statinbruk” i henholdsvis 2004 og 2006 (figur 4.1 og tabell 4.3).

Det er i 2004 nesten like mange personer som bruker simvastatin og atorvastatin, men i 2006 er det en stor overvekt simvastatinbrukere. De fleste (90-95 %) har fått ett statin utlevert fra apotek mer enn en gang både i 2004 og 2006.

**Tabell 4.3: Antall og andel personer med kontinuerlig statinbruk uten komedikasjon med CYP3A4-hemmer i 2004 og 2006**

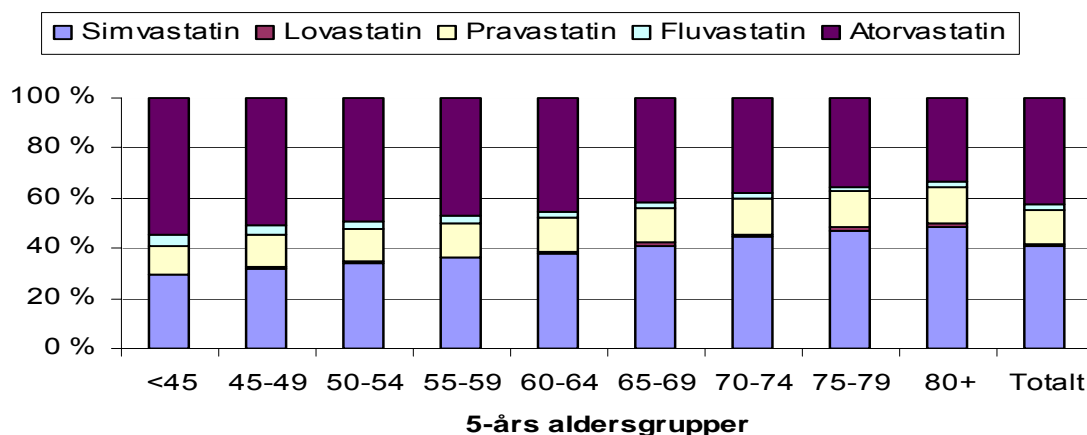
Statin	2004			2006		
	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>uten hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>uten hemmer</sub>	%
Simvastatin	112 122	104 588	93	226 672	213 554	94
Lovastatin	2 808	2 530	90	2 017	1 837	91
Pravastatin	39 400	36 874	94	26 425	24 689	93
Fluvastatin	8 003	7 608	95	6 627	6 261	94
Atorvastatin	120 051	113 181	94	97 343	92 131	95
Totalt	282 384	264 781		359 084	338 472	

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

I 2004 fikk 220 299 personer (83,2 % blant kontinuerlige statinbrukere uten komedikasjon med CYP3A4-hemmer) simvastatin, lovastatin eller atorvastatin uten komedikasjon av CYP3A4-hemmer og tilsvarende 307 525 personer (90,8 %) i 2006. I 2004 fikk 44 482 personer (16,8 % blant kontinuerlige statinbrukere uten komedikasjon med CYP3A4-hemmer) pravastatin eller fluvastatin uten komedikasjon av CYP3A4-hemmer og tilsvarende 30 950 personer (9,1 %) i 2006. Det er ikke vist at pravastatin eller fluvastatin komedisinert med CYP3A4-hemmere gir økt fare for alvorlige muskelbivirkninger.

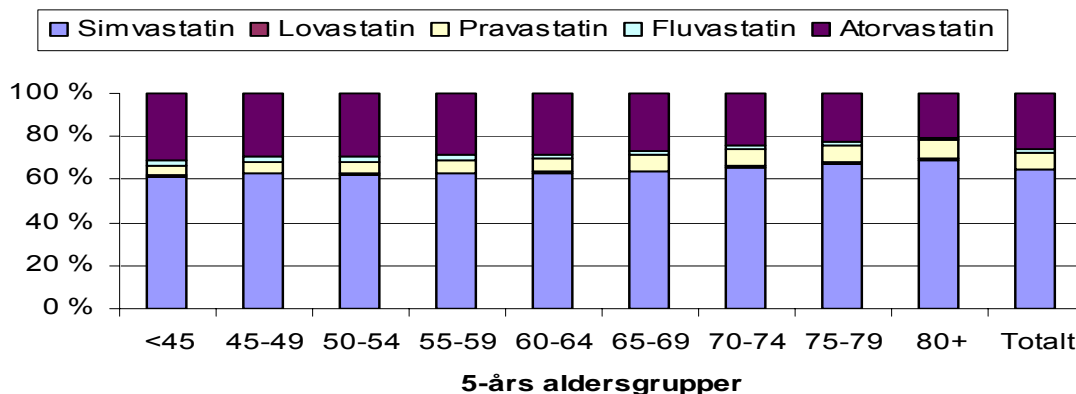
Figurene 4.2 og 4.3 viser hvilket statin som ble hyppigst utlevert i ulike aldersgrupper blant kontinuerlige statinbrukere uten komedisinert CYP3A4-hemmer i 2004 og 2006. I 2004 var det en trend at andel simvastatinbruk økte med alder, mens atorvastatinbruk minket med alder (figur 4.2). I 2006 var det ikke tilsvarende aldersavhengig trend i statinbruk og simvastatin var det mest brukte statinet i alle aldersgrupper (figur 4.3).

**Figur 4.2: Andel statintype utlevert blant kontinuerlige statinbrukere uten komedisinert CYP3A4-hemmer, i ulike aldersgrupper i 2004 (n= 264 781).**



Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

**Figur 4.3: Andel statintype utlevert blant kontinuerlige statinbrukere uten komedisinert CYP3A4-hemmer, i ulike aldersgrupper i 2006 (n= 338 472).**



Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Tabellene 4.4 og 4.5 viser fordelingen i tablettstyrker for de ulike statinene hos kontinuerlige statinbrukere uten komedisinert CYP3A4-hemmer i 2004 og 2006. Det ble observert et skifte fra 2004 til 2006 i form av større grad av simvastatin-utleveringer i 2006 enn i 2004.

Gjennomsnittlig dose hos simvastatinbrukere steg fra 25 mg i 2004 til 29 mg i 2006 (median dosering 20 mg i både 2004 og 2006). Tilsvarende for atorvastatin steg gjennomsnittlig dose

fra 21 mg i 2004 til 28 mg i 2006 (median dosering 20 mg i både 2004 og 2006).

Pravastatinbrukere fikk i gjennomsnitt 32 mg pravastatin både i 2004 og 2006 (median dosering 40 mg i både 2004 og 2006).

**Tabell 4.4: Antall og andel personer blant kontinuerlige statinbrukere *ikke* eksponert for CYP3A4-hemmere i 2004 (n= 264 781), fordelt på tablettstyrke og statin.**

2004	Simvastatin			Lovastatin			Pravastatin			Fluvastatin			Atorvastatin		
Tablettstyrke	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>uten hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>uten hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>uten hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>uten hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>uten hemmer</sub>	%
10 mg	16 602	15 409	93	-**	-**	-	-**	-**	-	-***	-***	-	49 410	46 430	94
20 mg	63 269	58 892	93	1 542	1 387	90	15 995	14 958	94	1 253	1 174	94	49 049	46 259	94
40 mg	29 674	27 859	94	1 266	1 143	90	23 405	21 916	94	1 592	1 495	94	17 358	16 451	95
80 mg	2 577	2 428	94	-**	-**	-	-**	-**	-	5 158	4 939	96	4 234	4 041	95
Totalt	112 122	104 588	93*	2 808	2 530	90*	39 400	36 874	94*	8 003	7 608	95*	120 051	113 181	94*

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

\*Andel *ikke* eksponert for hemming ved de ulike statintypene

\*\*Finnes ikke i styrkene 10 og 80 mg

\*\*\*Finnes ikke i styrken 10 mg

**Tabell 4.5: Antall og andel personer i gruppen kontinuerlige statinbrukere *ikke* eksponert for CYP3A4-hemmere i 2006 (n= 338 473), fordelt på tablettstyrke og statin.**

2006	Simvastatin			Lovastatin			Pravastatin			Fluvastatin			Atorvastatin		
Tablettstyrke	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>uten hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>uten hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>uten hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>uten hemmer</sub>	%
10 mg	24 430	22 941	94	-**	-**	-	-**	-**	-	-***	-***	-	30 583	28 931	95
20 mg	107 589	101 303	94	1 083	985	91	10 396	9 682	93	962	904	94	35 901	34 020	95
40 mg	86 367	81 430	94	934	852	91	16 029	15 007	94	1 141	1 070	94	20 043	18 918	94
80 mg	8 286	7 880	95	-**	-**	-	-**	-**	-	4 524	4 287	95	10 816	10 263	95
Totalt	226 672	213 554	94*	2 017	1 837	91*	26 425	24 689	93*	6 627	6 261	95*	97 343	92 132	95*

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

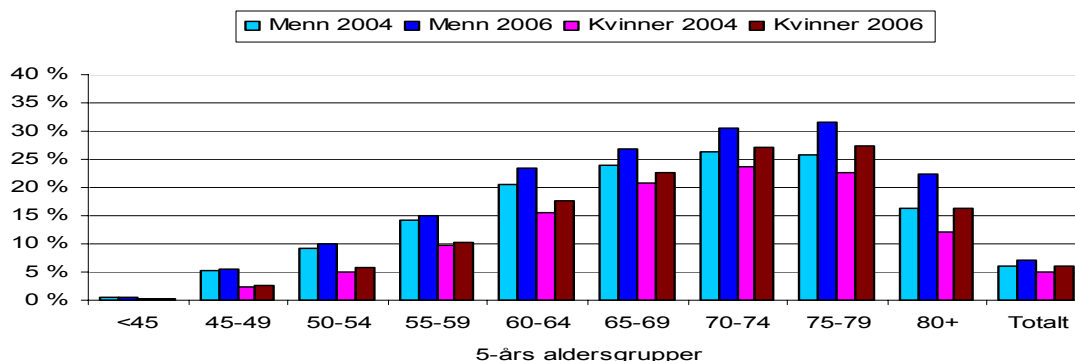
\*Andel *ikke* eksponert for hemming ved de ulike statintypene

\*\*Finnes ikke i styrkene 10 og 80 mg

\*\*\*Finnes ikke i styrken 10 mg

Ettårsprevalens for kontinuerlig statinbruk *uten* komedisinert CYP3A4-hemmer er illustrert i figur 4.4. Prevalensen var høyest i aldersgruppen 70-74 år i 2004 og 74-79 år i 2006.

**Figur 4.4: Ettårsprevalens kontinuerlige statinbrukere *uten* komedisinert CYP3A4-hemmer i 2004 (n= 255 263) og 2006 (n= 303 849), fordelt på alder og kjønn.**

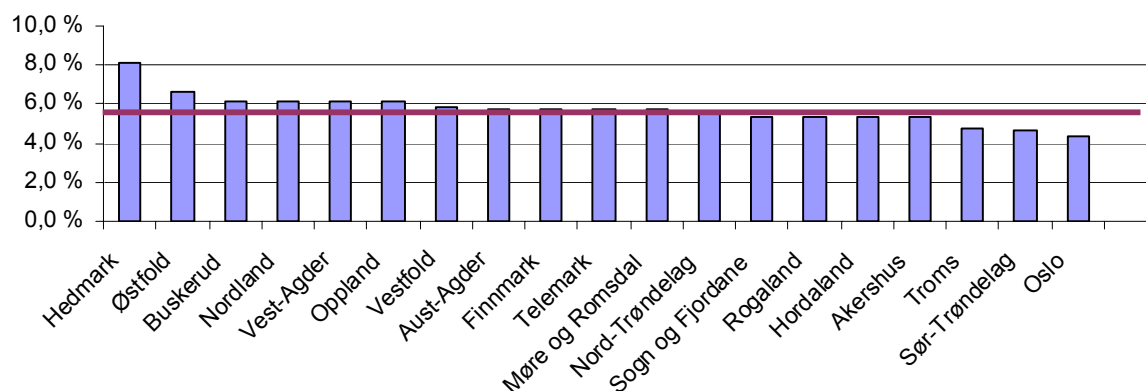


Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

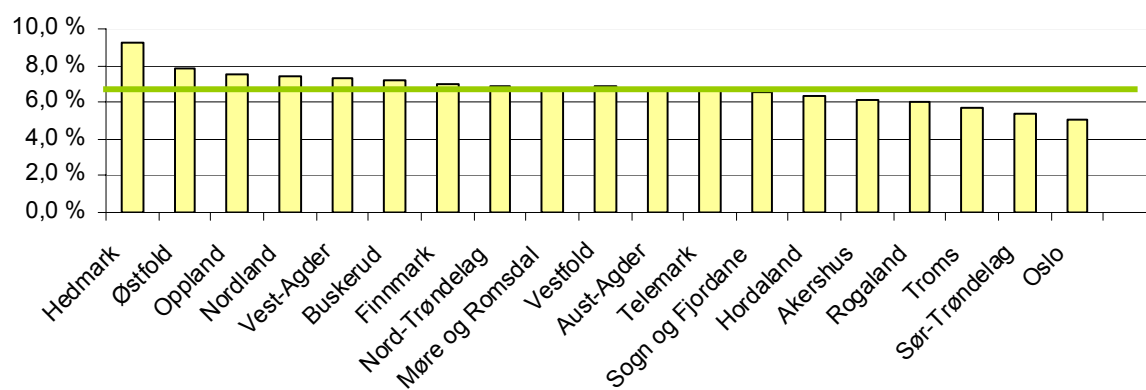


Ettårsprevalens fordelt på fylke i 2004 og 2006 illustreres i figur 4.5 og 4.6. Hedmark ligger høyest begge årene, og lavest ligger Oslo både i 2004 og 2006.

**Figur 4.5: Ettårsprevalens for kontinuerlig statinbruk *uten* komedisinert CYP3A4-hemmer i 2004 (n= 255 263). Fylkene er sortert i synkende rekkefølge etter prevalens. Heltrukket linje viser prevalens for hele landet.**



**Figur 4.6: Ettårsprevalens for kontinuerlig statinbruk *uten* komedikasjon med CYP3A4-hemmer i 2006 (n= 303 849). Fylkene er sortert i synkende rekkefølge etter prevalens. Heltrukket linje viser prevalens for hele landet.**



Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

### 4.1.3 Kontinuerlig statinbruk og komedikasjon med CYP3A4-hemmer

Antall kontinuerlige statinbrukere som ble komedisinert med CYP3A4-hemmer var 17 079 (6,3 % av kontinuerlige statinbrukere) i 2004 og steg til 20 418 personer (6,3 %) i 2006. Både i 2004 og 2006 var det flest simvastatinbrukere i denne gruppen (tabell 4.6). Antallet simvastatinbrukere blant pasienter komedisinert med CYP3A4-hemmer ble nesten fordoblet fra 2004 til 2006 (tabell 4.6).

Tabell 4.6 viser antall personer som fikk kortvarig og/eller langvarig behandling med CYP3A4-hemmer i 2004 og 2006. Noen brukere byttet statin i løpet av året, og disse ble telt to eller flere ganger i materialet. Derfor ble totalsummen i tabellen noe høyere enn i figur 4.1: 17 977 personer i 2004 og 21 013 personer i 2006.

**Tabell 4.6: Antall og andel personer i gruppen kontinuerlige statinbrukere eksponert for CYP3A4-hemming i 2004 og 2006. Fordelt mellom de ulike statintypene ( $n_{2004} = 17\,977$  og  $n_{2006} = 21\,013$ ).**

Statin	2004			2006		
	$n_{\text{kontinuerlig}}$	$n_{\text{med hemmer}}$	%	$n_{\text{kontinuerlig}}$	$n_{\text{med hemmer}}$	%
Simvastatin	112 122	7 706	6,9	226 672	13 367	5,9
Lovastatin	2 808	285	10	2 017	186	9,2
Pravastatin	39 400	2 587	6,6	26 425	1776	6,7
Fluvastatin	8 003	402	5,0	6 627	370	5,6
Atorvastatin	120 051	6 997	5,8	97 343	5 314	5,5
Totalt	282 384	17 977		359 084	21 013	

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Simvastatin, lovastatin eller atorvastatin er statiner som i kombinasjon med CYP3A4-hemmere gir økt risiko for muskelbivirkninger, mens pravastatin og fluvastatin kan kombineres med CYP3A4-hemmere uten fare for økt bivirkningsrisiko. I 2004 fikk 14 988 personer (83,4 % blant kontinuerlige statinbrukere komedisinert med CYP3A4-hemmer) simvastatin, lovastatin eller atorvastatin i kombinasjon med en CYP3A4-hemmer og tilsvarende 18 867 personer (89,8 %). I 2004 fikk 2 989 personer (16,6 % blant kontinuerlige statinbrukere komedisinert med CYP3A4-hemmer) pravastatin eller fluvastatin i kombinasjon med CYP3A4-hemmer og tilsvarende 2 146 personer (10,2 %) i 2006. Fordelingen blant statintype er lik for kontinuerlige statinbrukere med eller uten komedikasjon med CYP3A4-hemmer.

Tabell 4.7 og 4.8 viser fordelingen mellom tablettstyrkene ved de ulike statinene komedisinert med CYP3A4-hemmer. Personene eksponert for CYP3A4-hemmer får tilnærmet lik gjennomsnittlig dosering som personer ikke eksponert for CYP3A4-hemmere (tabell 4.4 og 4.5). Gjennomsnittlig dose hos simvastatinbrukere steg fra 25 mg i 2004 til 28 mg i 2006 (median dosering 20 mg i både 2004 og 2006). Tilsvarende for atorvastatin steg gjennomsnittlig dose fra 20 mg i 2004 til 28 mg i 2006 (median dosering 20 mg i både 2004 og 2006). Pravastatinbrukere fikk i gjennomsnitt 32 mg pravastatin i 2004 og 2006 (median dosering 40 mg i både 2004 og 2006).

**Tabell 4.7: Antall og andel personer blant kontinuerlige statinbrukere eksponert for CYP3A4-hemming i 2004, fordelt på tablettstyrke og statintype (n<sub>2004</sub>= 17 977).**

2004	Simvastatin			Lovastatin			Pravastatin			Fluvastatin			Atorvastatin		
	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>med hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>med hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>med hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>med hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>med hemmer</sub>	%
10 mg	16 602	1 183	7,1	..	..	-	..	..	-	..	..	-	49 410	3 039	6,2
20 mg	63 269	4 488	7,1	1 542	159	10	15 995	1 065	6,7	1 253	81	6,5	49 049	2 836	5,8
40 mg	29 674	1 877	6,3	1 266	126	10	23 405	1 522	6,5	1 592	100	6,3	17 358	925	5,3
80 mg	2 577	158	6,1	..	..	-	..	..	-	5 158	221	4,3	4 234	197	4,7
Totalt	112 122	7 706	6,9*	2 808	285	10*	39 400	2 587	6,6*	8 003	402	5,0*	120 051	6 997	5,8*

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

\*Andel eksponert for CYP3A4-hemmer ved de ulike statintypene

\*\*Finnes ikke i styrkene 10 og 80 mg

\*\*\*Finnes ikke i styrken 10 mg

**Tabell 4.8: Antall og andel personer i gruppen kontinuerlige statinbrukere eksponert for CYP3A4-hemming i 2006, fordelt på tablettstyrke og statin (n<sub>2006</sub>= 21 013).**

2006	Simvastatin			Lovastatin			Pravastatin			Fluvastatin			Atorvastatin		
	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>med hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>med hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>med hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>med hemmer</sub>	%	n <sub>kontinuerlig</sub>	n <sub>med hemmer</sub>	%
10 mg	24 430	1 502	6,1	..	..	-	..	..	-	..	..	-	30 583	1 685	5,5
20 mg	107 589	6 292	5,8	1 083	101	9,3	10 396	731	7,0	962	59	6,1	35 901	1 921	5,4
40 mg	86 367	5 156	6,0	934	85	9,1	16 029	1 045	6,5	1 141	72	6,3	20 043	1 142	5,7
80 mg	8 286	417	5,0	..	..	-	..	..	-	4 524	239	5,3	10 816	566	5,2
Totalt	226 672	13 367	5,9*	2 017	186	9,2*	26 425	1 776	6,7*	6 627	370	5,6*	97 343	5 314	5,5*

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

\*Andel eksponert for CYP3A4-hemmer ved de ulike statintypene

\*\*Finnes ikke i styrkene 10 og 80 mg

\*\*\*Finnes ikke i styrken 10 mg

Tabell 4.9 og 4.10 viser antall personer og andel blant kontinuerlige statinbrukere som ble komedisinert med en langvarig CYP3A4-hemmer. Blant kardiovaskulære CYP3A4-hemmere

ble verapamil ble hyppigst kombinert med statiner, etterfulgt av diltiazem (tabell 4.9). I 2004 var 4 629 personer (25,7 %) og 4 912 personer (23,4 %) i 2006 som fikk kombinasjonen statin og verapamil. I 2004 fikk 3 890 personer (21,6 %) diltiazem og ett statin, og tilsvarende 3 518 personer (16,7 %) i 2006. Et lavere antall personer fikk diltiazem komedisinert med statin fra 2004 til 2006, mens flere personer ble komedisinert med amiodaron og verapamil fra 2004 til 2006.

**Tabell 4.9: Antall og andel personer som i 2004 og 2006 får statiner over tid og en kardiovaskulær CYP3A4-hemmer.**

CYP3A4-hemmer:	Amiodaron				Diltiazem				Verapamil			
	2004		2006		2004		2006		2004		2006	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Simvastatin	570	0,5	1 143	0,5	1 815	1,6	2 219	1,0	2 027	1,8	3 191	1,4
Lovastatin	21	0,8	14	0,7	87	3,1	48	2,4	83	3,0	53	2,6
Pravastatin	242	0,6	168	0,6	571	1,6	355	1,3	610	1,5	397	1,5
Fluvastatin	19	0,2	16	0,2	94	1,4	77	1,2	100	1,2	93	1,4
Atorvastatin	445	0,4	438	0,4	1 323	1,1	819	0,8	1 809	1,5	1 178	1,2
Totalt	1 297		1 779		3 890		3 518		4 629		4 912	

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Proteasehemmere brukes ved HIV og er CYP3A4-hemmere. I 2004 fikk 44 personer (0,2 % av kontinuerlige statinbrukere komedisinert med CYP3A4-hemmer) proteasehemmere i tillegg til statin, hvor 31 personer (70,4 % av kontinuerlige statinbrukere komedisinert med proteasehemmere) ble komedisinert med pravastatin (tabell 4.10). Tilsvarende fikk 51 personer (0,2 %) proteasehemmer i 2006, hvor 28 personer (54,9 %) fikk pravastatin i kombinasjon med proteasehemmer.

**Tabell 4.10: Antall og andel personer som i 2004 og 2006 får statiner over tid og CYP3A4-hemmer innen gruppen HIV-proteasehemmere.**

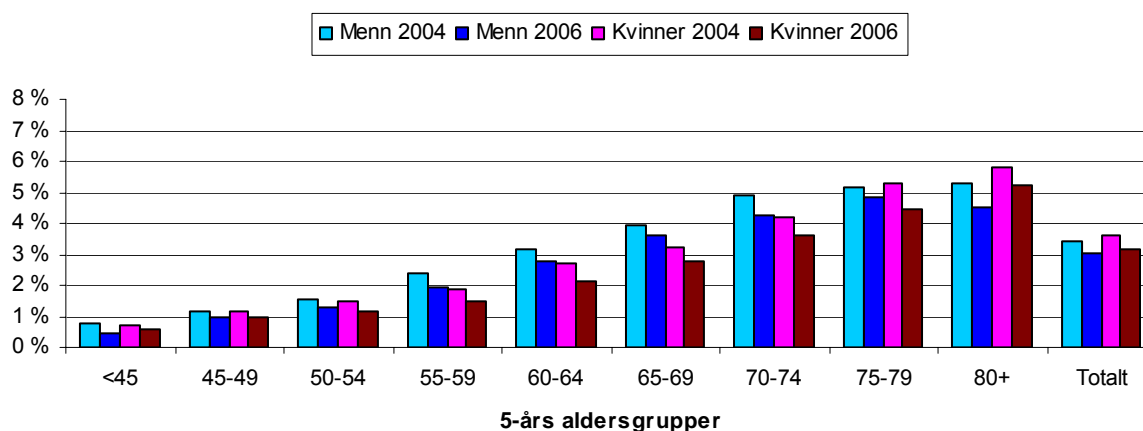
CYP3A4-hemmer:	Indinavir				Ritonavir				Nelfinavir				Andre proteasehemmere			
	2004		2006		2004		2006		2004		2006		2004		2006	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Simvastatin	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,0	9	0,0
Lovastatin	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Pravastatin	1	0,0	1	0,0	4	0,0	6	0,0	4	0,0	1	0,0	22	0,1	20	0,1
Fluvastatin	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Atorvastatin	0	0,0	0	0,0	1	0,0	3	0,0	1	0,0	0	0,0	11	0,0	10	0,0
Totalt	1		1		5		10		4		1		34		39	

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

I 2004 fikk 7 385 personer (77,5 % blant kontinuerlige statinbrukere med langvarig komedikasjon med CYP3A4-hemmer) forskrevet statin og langvarig CYP3A4-hemmer av samme lege, og i 2006 var det 7 954 personer (79,8 %). Blant de som var utsatt for langvarig CYP3A4-hemming hadde 344 personer (2,0 % blant kontinuerlige statinbrukere med komedikasjon med CYP3A4-hemmer) i 2004 og 398 personer (1,9 %) i 2006 i tillegg fått minst en kortvarig behandling med CYP3A4-hemmer.

I figur 4.6 ser man at andel langvarig hemming av CYP3A4 er stigende med alder. I 2004 stiger kurven fram til 80+- alder for menn, mens i 2006 stiger kurven frem til 75-79-års alder for deretter å synke i 80+-aldersgruppen. Hos kvinner i 2004 og 2006 er kurven stigende frem mot 80+- aldersgruppen, og både i 2004 og 2006 var det flest kvinner med langvarig hemming i 80+-aldersgruppen.

**Figur 4.6: Andel kontinuerlig statinbruk langvarig komedisinert med CYP3A4-hemmer i 2004 (n= 9 533) og 2006 (n= 9 968), fordelt på alder og kjønn. Antall vist i appendiks tabell 8.1.**



Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

Tabell 4.11 og 4.12 viser antall personer og andel blant kontinuerlige statinbrukere som hadde kortvarig bruk av CYP3A4-hemmer i kombinasjon med ett statin. Erytromycin ble hyppigst kombinert med statiner, etterfulgt av klaritromycin i både 2004 og 2006. I 2004 var 4 526 personer, det vil si 25,1 % blant kontinuerlige statinbrukere med komedikasjon av

CYP3A4-hemmer, som fikk kombinasjonen statin og erytromycin. Tilsvarende tall i 2006 var 6 527 personer (31,1 %). I 2004 og 2006 ble 2 964 personer (16,5 %) og 3 426 personer (16,3 %) komedisinert med klaritromycin.

**Tabell 4.11: Antall og andel personer blant kontinuerlige statinbrukere kortvarig komedisinert med CYP3A4-hemmende makrolidantibiotika i 2004 og 2006**

CYP3A4-hemmer:	Erytromycin				Klaritromycin			
	2004		2006		2004		2006	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Simvastatin	1 823	1,7	4 078	1,9	1 207	1,1	2 190	1,0
Lovastatin	57	2,1	49	2,6	31	1,1	18	0,9
Pravastatin	682	1,9	525	2,2	402	1,0	265	1,0
Fluvastatin	97	1,5	103	1,8	75	0,9	51	0,8
Atorvastatin	1 867	1,7	1 772	2,1	1 249	0,8	902	0,9
Totalt	4 526		6 527		2 964		3 426	

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

I 2004 fikk 949 personer (5,2 % av kontinuerlige statinbrukere komedisinert med CYP3A4-hemmer) CYP3A4-hemmende azolantimykotika, og antall som fikk denne kombinasjonen økte til 1 219 personer (5,8 %) i 2006 (tabell 4.12). Økningen i antall brukere av azolantimykotika skyldes hyppigere bruk av flukonazol. I 2004 og 2006 fikk 876 personer (4,8 %) og 1 137 (5,4 %) flukonazol komedisinert med statin. Flukonazol brukes imidlertid som en engangsdose og det er lite trolig at denne behandlingen er problematisk. De mer potente CYP3A4-hemmerne, itraconazol og ketokonazol, ble i svært liten grad komedisinert med statiner. I 2004 og 2006 fikk 73 personer (0,4 %) og 82 personer (0,4 %) itraconazol eller ketokonazol i kombinasjon med ett statin.

**Tabell 4.12: Antall og andel personer blant kontinuerlige statinbrukere kortvarig komedisinert med CYP3A4-hemmende azolantimykotika i 2004 og 2006**

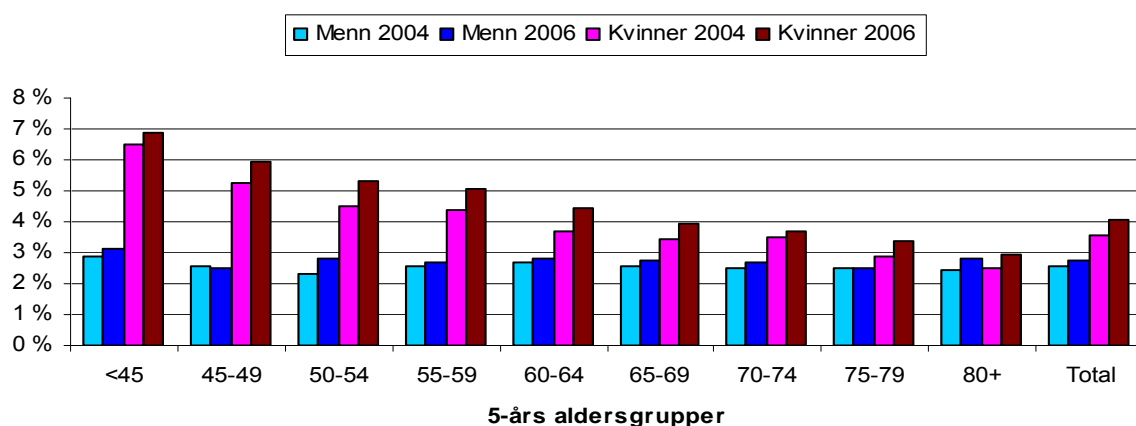
CYP3A4-hemmer:	Ketokonazol				Flukonazol				Itraconazol			
	2004		2006		2004		2006		2004		2006	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Simvastatin	28	0,0	42	0,0	353	0,3	716	0,3	4	0,0	12	0,0
Lovastatin	0	0,0	0	0,0	8	0,3	8	0,4	0	0,0	0	0,0
Pravastatin	9	0,0	5	0,0	120	0,3	97	0,4	3	0,0	1	0,0
Fluvastatin	3	0,0	1	0,0	20	0,2	26	0,5	0	0,0	0	0,0
Atorvastatin	23	0,0	16	0,0	375	0,3	290	0,3	3	0,0	5	0,0
Totalt	63		64		876		1 137		10		18	

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

I 2004 fikk 3 832 personer (46,5 % blant kontinuerlige statinbrukere kortvarig komedisinert med CYP3A4-hemmer) forskrevet statin og hemmer fra samme lege, og tilsvarende 5 927 personer (54,6 %) i 2006.

Figur 4.7 viser andel kortvarig bruk av CYP3A4-hemmer fordelt på alder og kjønn. Kurven er tilnærmet lik for menn i 2004 og 2006, samt i de ulike aldersgruppene. For kvinner er kurven sterkt forskjøvet mot venstre og avtagende med økende alder.

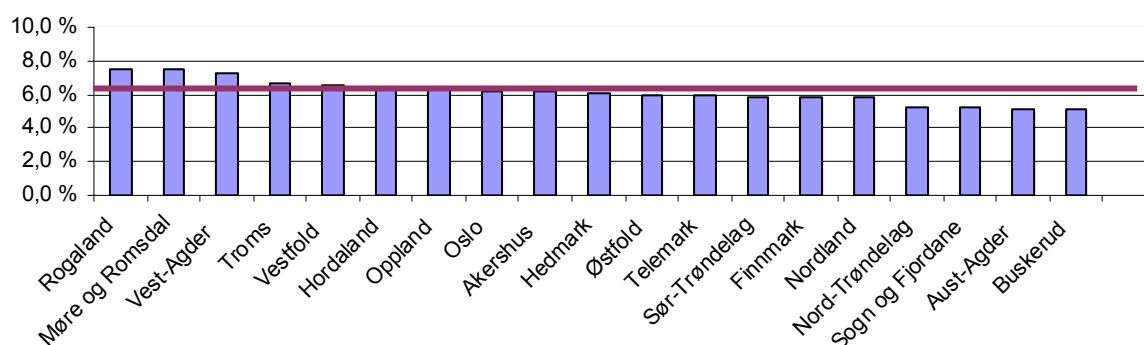
**Figur 4.7:** Andel kontinuerlig statinbruk *kortvarig* komedisinert med CYP3A4-hemmer i 2004 (n= 8 238) og 2006 (n= 10 848), fordelt på alder og kjønn. Antall vist i appendiks tabell 8.2



Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

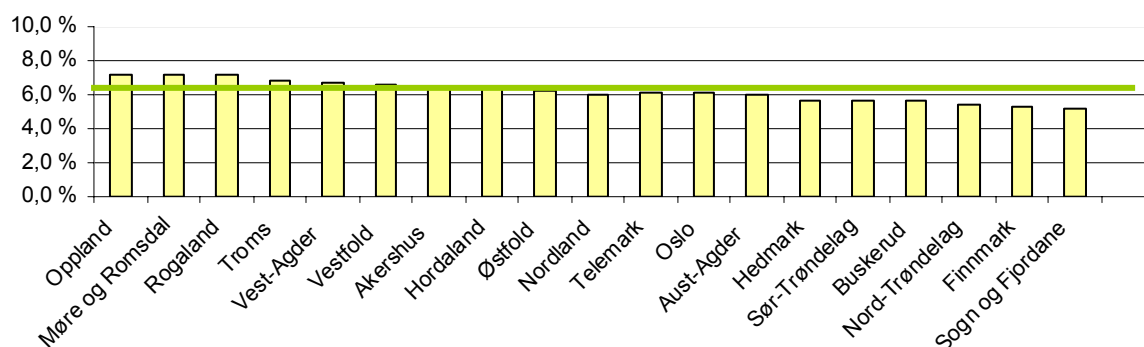
Figur 4.8 og 4.9 viser ettårsprevalens for kontinuerlig statinbruk med CYP3A4-hemming (kort- og/eller langtidshemmer) i de ulike fylkene i 2004 og 2006. Rogaland og Møre og Romsdal ligger høyest i prevalens i 2004, mens i 2006 ligger Oppland høyest sammen med Rogaland og Møre og Romsdal. Lavest ligger Buskerud i 2004 og Sogn og Fjordane i 2006. Det er små eller ingen kjønnsforskjeller.

**Figur 4.8: Ettårsprevalens for kontinuerlig statinbruk komedisinert med CYP3A4-hemmer i 2004 (n= 17 079). Fordelt på fylke og sortert i synkende rekkefølge etter prevalens. Heltrukket linje viser prevalens for hele landet.**



Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt. Aldersjustert med indirekte metode.

**Figur 4.9: Ettårsprevalens for kontinuerlig statinbruk komedisinert med CYP3A4-hemmer i 2006 (n= 20 418). Fordelt på fylke og sortert i synkende rekkefølge etter prevalens. Heltrukket linje viser prevalens for hele landet.**



Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt. Aldersjustert med indirekte metode.



## 5. Diskusjon

### 5.1 Diskusjon av hovedfunn

Ettårsprevalens for all statinbruk var 6,3 % (n= 306 364) i 2004 og økte til 7,8 % (n= 360 894) i 2006. Det ble gjort ulike seleksjoner i tallmaterialet (figur 4.1) og hver gruppe ble undersøkt nærmere med tanke på kjønn, alder, bruk av statintype og dosering:

Omtrent 6 % av kontinuerlige statinbrukere ble komedisinert med CYP3A4-hemmere både i 2004 og 2006. Selv om andelen var lik de to årene, ble det observert ~20 % økning i antall personer komedisinert med CYP3A4-hemmer. Andel personer med komedisinering av statin og CYP3A4-hemmer økte med alder, og var høyest for kvinner både i 2004 og 2006.

Det var ikke forskjell på kontinuerlige statinbrukere både med og uten komedikasjon når man sammenligner forskrivningstrender av statintype. Atorvastatin dominerte forskrivningen til personer >65 år i 2004 og simvastatin dominerte hos personer <65 år samme år. I 2006 dominerte simvastatin forskrivningen i alle aldersgrupper, mens det ble observert ~ 30 % nedgang i antall personer som fikk forskrevet pravastatin fra 2004 til 2006. Personer som bruker simvastatin, lovastatin eller atorvastatin i kombinasjon med CYP3A4-hemmere er utsatt for økt risiko for alvorlige muskelbivirkninger, og det ble observert en økning fra 2004 til 2006 i andel kontinuerlige statinbrukere (med og uten komedikasjon av CYP3A4-hemmer) som fikk simvastatin, lovastatin eller atorvastatin. Åtte av ti fikk simvastatin, lovastatin eller atorvastatin i 2004 og tilsvarende ni av ti personer i 2006. Det er ikke vist økt risiko for alvorlige muskelbivirkninger ved bruk av pravastatin eller fluvastatin i kombinasjon med CYP3A4-hemmere, men likevel ble det observert ~ 10 % nedgang i antall personer som fikk pravastatin eller fluvastatin fra 2004 (2/10) til 2006 (1/10).

Det var en økning i gjennomsnittlig statindosering for kontinuerlige statinbrukere med og uten komedikasjon av CYP3A4-hemmer. Den gjennomsnittlige simvastatindosen steg fra 25 mg i 2004 til 28 mg i 2006, og for atorvastatinbrukere steg den gjennomsnittlige doseringen fra 21 mg i 2004 til 28 mg i 2006. Ingen endring ble observert for pravastatinbrukere, som i gjennomsnitt fikk 32 mg 2004 og 2006.

Denne studien støtter en tidligere undersøkelse av Sakshaug et al. (66) som viste at legene fulgte opp endringen i refusjonsvilkår fra 1. juni 2005, der simvastatin ble innført som foretrukket legemiddel, og at dette har ført til et stort skifte i forskrivningspraksisen av statiner i Norge (66;67). Blant atorvastatinbrukere skiftet 39 % til simvastatin etter innføringen av de nye refusjonsvilkårene (66). I mai 2005 (en måned før nye refusjonsvilkår ble implementert) fikk 48 % nye statinbrukere simvastatin, og i juni 2006 fikk 92 % av nye statinbrukere forskrevet simvastatin (66). Sakshaug et al. konkluderer med at innføringen av nye refusjonsvilkår for statinbruk har hatt en stor betydning for forskrivningspraksisen i Norge og at norske leger anerkjenner sin rolle i å bidra til et mer legemiddeløkonomisk gunstig forbruk (66). Det fremgår imidlertid ikke av artikkelen til Sakshaug et al. hvordan forskrivningen av pravastatin har endret seg. Det som kommer tydelig fram i denne oppgaven er hvordan antall pravastatinbrukere fra 2004 til 2006 er halvert. På grunn av interaksjonsproblematikken rundt statiner og CYP3A4-hemmere hadde det vært ønskelig med en opprettholdelse eller økning av andelen pravastatinbrukere.

Det er gjort få studier hvor man undersøker antall personer som bruker statiner i kombinasjon med legemidler som hemmer CYP3A4, og som dermed utsettes for økt risiko for alvorlige muskelbivirkninger. I Sveits og Irland er det gjort lignende studier, og i disse landene dominerte pravastatin forskrivningen (67;68). I Norge har simvastatin siden introduksjonen på det norske markedet mer eller mindre dominert forskrivningen (1;3;4;66), mens pravastatin utgjorde ~ 7 % av forskrivningen i 2006. En studie på forskrivningsmønster for statiner i Europa (Sveits ikke inkludert) viser at helt frem til 2003 dominerte pravastatin forskrivningen i Irland i motsetning til samtlige europeiske land inkludert i studien (1). Det kan tenkes at andre markedsføringsstrategier har vært brukt i Irland, og at kliniske utprøvningsstudier med pravastatin i større grad vært utført i Irland enn studier med simvastatin og atorvastatin. Heerey et al. fant at pasienter i Irland medisinert med CYP3A4-hemmer hadde en signifikant mindre sannsynlighet ( $p < 0,002$ ) for å motta atorvastatin enn pravastatin (67), noe som kan tyde på at legene i Irland er mer bevisst på interaksjoner og derfor foretrekker pravastatin ved tilstedeværelse av en CYP3A4-hemmer. Data fra denne oppgaven viser at et stadig mindre antall personer får pravastatin i Norge, og at denne trenden er lik for statinbrukere med og uten komedikasjon av CYP3A4-hemmer.

### **5.1.1 Metodologiske forhold**

En viktig utvikling innen farmakoepidemiologi, metodologisk sett, er opprettelsen av store databaser hvor mer eller mindre all informasjon om legemiddelbruk på individnivå foreligger (69). Styrken i denne studien er at tilgangen på detaljert informasjon om resepter på statiner utlevert til enkeltpersoner i hele Norge. Dermed kan man studere legemiddelbruk hos enkeltindivider og følge dem over tid. Det er imidlertid flere fordeler og begrensninger med forskning på denne typen registerstudier:

Blant annet er dataene ikke heftet med recall- eller seleksjonsbias sammenlignet med helseundersøkelsene gjort i Norge noen år tilbake (70). Tall fra Reseptregisteret er heller ikke heftet med informasjonsbias. Det er lett å studere tidsaktuelle legemiddelspørsmål og gi svar på disse fordi dataene samles inn fortløpende og dermed kan legemiddelforbruk for hele befolkningen studeres i et historisk perspektiv (14;69). Insidens og prevalens av legemiddelbruk kan bedre kvantifiseres for hele befolkningen og ulike undergrupper. Dataene i Reseptregisteret gjenspeiler den kliniske hverdagen med tanke på legemiddelbruk og dermed kan endringer i forskrivningspraksis oppdages og studeres. Dette er svært aktuelt for denne oppgaven hvor årene 2004 og 2006 er undersøkt i en tverrsnittsstudie, og hvor de nye refusjonsvilkårene for statiner ble iverksatt i 2005. Legemiddelinteraksjoner med statiner og konsekvensen av endret forskrivningspraksis av statiner kunne enklere studeres ved hjelp av Reseptregisteret. En annen viktig fordel er innsparingene i tid og kostnader forbundet med helseregisterforskning. Dataene samles inn kontinuerlig og elektronisk slik at studier kan gjennomføres raskere (6;13;14;71).

Begrensninger i dataene fra slike registre er blant annet den interne validiteten; utlevert legemiddel svarer ikke nødvendigvis til inntatt legemiddel, man vet ikke om pasienten faktisk har tatt legemiddelet som ble forskrevet og utlevert. Reseptregisteret dekker kun reseptbelagte legemidler og dermed kan ikke legemiddelbruk av reseptfrie legemidler studeres på individnivå. I England er for eksempel simvastatin 10 mg fritatt fra reseptplikt, og en del statinbrukere ville ikke blitt inkludert i denne studien hvis Norge hadde innført tilsvarende ordning. Informasjon om legemidler utlevert til pasient på sykehus eller sykehjem er heller ikke i Reseptregisteret, og dette kan påvirke dette tallmaterialet siden vi finner den mest prevalente statinbruken i 70-79-års alder, og høyest prevalens for statinbruk i kombinasjon

med CYP3A4-hemmer i 80+-aldersgruppen. Innsamlingen av data til Reseptregisteret startet 1.januar 2004 og legemiddelforbruk på individnivå for hele befolkningen i Norge kan derfor ikke studeres for tidligere perioder. I Reseptregisteret kan det innhentes informasjon om refusjonspunkt for refusjonsberettigede legemidler, men dagens refusjonspunkt er kun en grov indikasjon på diagnose og vil ikke være til hjelp i denne studien. Statiner refunderes kun på ett punkt (§9, punkt 12), og resepter på statiner skal være refusjonsresepter fordi kolesterolsenkende behandling er profylaktisk og som oftest livslang.

Gjennom Reseptregisteret får man kjennskap til hvordan legemidler brukes fordelt blant annet på kjønn, alder, over tid og hvordan legemidler brukes i kombinasjon. Riktig legemiddelbruk kan fremmes gjennom den kunnskapen som tilegnes fra studier gjort på data fra Reseptregisteret (5;72).

### **5.1.2 Analyser**

Det er ikke gjennomført signifikanstesting i oppgaven. Dette kunne vært nyttig, men samtidig er datamaterialet stort og dekker hele befolkningen i Norge. De deskriptive dataene gir derfor grunnlag for valide konklusjoner.

### **5.1.3 Kontinuerlig statinbruk og *kortvarig* komedikasjon med CYP3A4-hemmer**

Flere av de kortvarige CYP3A4-hemmerne erytromycin, klaritromycin, flukonazol og itrakonazol er kontraindisert ved bruk av simvastatin og lovastatin (32;33), mens forsiktighet er anbefalt i kombinasjon med atorvastatin (35). Denne studien viser imidlertid en utstrakt komedikasjon av disse legemidlene. Blant kontinuerlige statinbrukere komedisinert med kortvarig CYP3A4-hemmer fikk ni av ti simvastatin, lovastatin eller atorvastatin i 2006, mot 80 % i 2004.

En tidligere, mindre studie i Norge fra 2002 – 2003 undersøkte mulig samtidig bruk av simvastatin, lovastatin eller atorvastatin og erytromycin eller klaritromycin (62). Det ble her estimert at 2,6 % (av de som mottar simvastatin, lovastatin eller atorvastatin) bruker denne legemiddelkombinasjonen. Vår studie viser at 2,5 % (blant kontinuerlige statinbrukere) i 2004 var eksponert for komedikasjon med kortvarig CYP3A4-hemmer, og tilsvarende 2,8 % i 2006. Til tross for relativ lik andel i de to periodene økte antall personer komedisinert med kortvarig CYP3A4-hemmer med hele 40 % fra 2004 til 2006. I forhold til økt risiko for alvorlige muskelbivirkninger er dette en bekymringsfull utvikling og en sannsynlig konsekvens av innføringen av simvastatin som foretrukket legemiddel i 2005. Det er ikke mulig å vite om det er tatt forhåndsregler ved samtidig bruk av disse legemidlene, som for eksempel midlertidig seponering av statinet eller dosereduksjon. Antall komedikasjoner er imidlertid høyt og det er lite trolig at alle er håndtert, ikke minst med tanke på høygradig forskrivning av ulike leger (forskrivning av ulike leger nærmere omtalt i avsnitt 5.1.5).

Pravastatin komedisinert med CYP3A4-hemmer er mindre problematisk i forhold til legemiddelinteraksjoner fordi pravastatin ikke metaboliseres via CYP3A4 (73), men denne studien viser at det blir færre pravastatinbrukere fra 2004 til 2006. Kun 1 216 personer (0,4 % blant kontinuerlige statinbrukere) fikk pravastatin i kombinasjon med en CYP3A4-hemmer og antallet ble halvert til 620 personer (0,2 %) i 2006. Det var i utgangspunktet få som fikk kortvarige CYP3A4-hemmere i kombinasjon med pravastatin og etter innføring av simvastatin som foretrukket statin er det enda færre som kombinerer disse legemidlene (trygt med tanke på interaksjoner).

Av de studerte kortvarige CYP3A4-hemmerne var erytromycin hyppigst kombinert med simvastatin, lovastatin eller atorvastatin. I produktinformasjonen til de mest brukte statinene advares det mot dette og det er derfor oppsiktsvekkende å se at leger i Norge i så stor grad kombinerer disse legemidlene. Et poeng er at problemstillingen enkelt kan løses ved bruk av makrolidantibiotika uten CYP3A4-hemmende virkning (for eksempel azitromycin) (73).

#### **5.1.4 Kontinuerlig statinbruk og langvarig komedikasjon med CYP3A4-hemmer**

Omtrent 3 % av de som var kontinuerlige brukere av simvastatin, lovastatin eller atorvastatin ble i 2004 og 2006 langvarig komedisinert med CYP3A4-hemmer. Flere av de langvarige CYP3A4-hemmerne skal brukes med forsiktighet sammen med simvastatin, lovastatin og atorvastatin da det er kjent at risikoen for myopati og rabdomyolyse øker ved samtidig bruk (32;33;35). I følge preparatomtalen til simvastatin skal doser > 20 mg sammen med verapamil og amiodaron unngås, dersom det ikke er sannsynlig at de kliniske fordelene oppveier den økte risikoen for myopati (32). Fra 2004 til 2006 økte den gjennomsnittlige doseringen av simvastatin fra 25 mg til 28 mg hos kontinuerlige statinbrukere både med og uten komedikasjon av CYP3A4-hemmer. Dette kan skyldes at tidligere atorvastatinbrukere trenger noe høyere doser ved overgang til simvastatin. Samtidig innebærer høyere doser av simvastatin økt risiko for myopati i kombinasjon med CYP3A4-hemmere.

Det er vist at eldre, personer >65 år, har tilsvarende nytte av statiner som yngre pasienter (74). Sannsynligheten for at eldre statinbrukere mottar flere legemidler på grunn av komorbiditeter er stor, og dette vil kunne medføre større risiko for uheldige legemiddelinteraksjoner.

Legemidlene som brukes i kombinasjon har gjerne høyt interaksjonspotensiale og valg av statin er avgjørende for sikker legemiddelbruk (75;76). I en sveitsisk undersøkelse fra 2002 ble det vist en klar sammenheng mellom alder og potensielt kritiske legemiddelinteraksjoner (75). I aldersgruppen  $\geq 75$  år var 18 % utsatt for potensielt klinisk relevante legemiddelinteraksjoner, hvor ~ 4 % var pasienter med statinrelaterte legemiddelinteraksjoner (75). Hos pasienter 65-74 år var 17 % utsatt for klinisk relevante legemiddelinteraksjoner og ved  $\leq 54$  år var kun 8 % eksponert for legemiddelinteraksjoner (75). Denne hovedfagsoppgaven viser at andel kontinuerlige statinbrukere komedisinert med langvarig CYP3A4-hemmer øker med alder og er størst i 80+-aldersgruppen i 2004 og 2006 (5,5 %). Høy alder gir i seg selv økt risiko for myopati, og andel statinbrukere komedisinert med CYP3A4-hemmere er kanskje naturlig høy siden statinbehandling er en profylaktisk og

livslang behandling. Dette er likevel bekymringsfullt; legemiddelinteraksjoner av denne typen øker ytterligere risiko for muskelbivirkninger. Derfor er det ikke optimalt at andelen simvastatinbrukere økte fra 2004 til 2006 samtidig som andelen pravastatinbrukere i 80+-aldersgruppen ble halvert.

Enkle grep kan gjøres for å redusere interaksjonsfaren ved kombinasjon av statin og langvarig CYP3A4-hemmer. Dette inkluderer valg av statintype, statindose og komedikasjon. Dette datamaterialet viser små forskjeller i statintype og dose som forskrives til kontinuerlige statinbrukere med og uten komedikasjon av CYP3A4-hemmer. Eneste forskjell er at simvastatin har en større andel av forskrivningen blant de eldste pasientene i 2006 enn i 2004. Statiner regnes generelt som trygge legemidler, men man burde kanskje hatt større fokus rettet mot de interaksjonsproblemer som kan oppstå hos de pasientene som må komedisineres med statin og CYP3A4-hemmer.

Av de langvarige CYP3A4-hemmerne er det kun HIV-proteasehemmerne som er kontraindisert ved bruk av simvastatin og lovastatin og advart mot i kombinasjon eller atorvastatin. Legemidler mot HIV/AIDS gir ofte endret fettfordeling med tendens til hyperlipidemi (77). På grunn av interaksjoner med proteasehemmere anbefales pravastatin som kolesterolsenkende behandling til denne pasientgruppen (77). Dette reflekteres av resultatene i denne studien, som viste at henholdsvis 69 % og 53 % fikk pravastatin i kombinasjon med HIV-proteasehemmere. Det at andelen pravastatinbrukere går ned fra 2004 til 2006 er en sannsynlig årsak av innføring av simvastatin som foretrukket legemiddel i 2005.

### **5.1.5 Forskrivning av statin og CYP3A4-hemmer av samme lege**

Tall fra Reseptregisteret viser at 46,5 % fikk forskrevet kortvarig CYP3A4-hemmer og statin av samme lege i 2004 og tilsvarende 54,6 % i 2006. Om legen har tatt hensyn til komedikasjon gjennom midlertidig dosereduksjon eller periodevis seponering av statinet kan man ikke si noe om ut fra denne studien. At omtrent halvparten av pasientene utsettes for komedikasjon hvor legemidlene er forskrevet av forskjellige leger kan forklares med forskrivning i akutte situasjoner, eksempelvis erytromycin på legevakt. Da er det opp til pasienten å fortelle, og legen å spørre, om hvilke andre legemidler som brukes og for legen å ta de nødvendige forhåndsregler. Det er lett å forestille seg at dette ikke alltid blir tatt hensyn til i akutte situasjoner. Denne legemiddelinteraksjonen er kanskje ikke så godt kjent blant

praktiserende leger. I og med det ikke vites når eller hva som skal til før en muskelbivirkning slår ut er det klart at dette skaper en svært usikker situasjon med tanke på alvorlige muskelbivirkninger forårsaket av komedikasjon av CYP3A4-hemmere. Mer bekymringsfullt er det at den andre halvparten pasienter får disse legemidlene forskrevet fra samme lege, og da må man anta at legen har kjennskap til andre legemidler pasienten bruker. Dette kan tyde på at flere leger ikke kjenner til at de fleste kortvarige CYP3A4-hemmerne er kontraindisert ved bruk av simvastatin og lovastatin, og at det finnes alternative legemidler som trygt kan brukes.

Kombinasjon av langvarige CYP3A4-hemmere og statin blir i nesten 80 % av tilfellene forskrevet av samme lege. Det er bekymringsfullt at kontinuerlige statinbrukere både med og uten langvarig komedikasjon av CYP3A4-hemmere er like med tanke på utlevert statintype og gjennomsnittlig dosering. På grunn av komorbiditeter som kardiovaskulær sykdom kan det tenkes at statinbrukere egentlig har behov for høyere statindosering og mer aggressiv kolesterolsenkende behandling og ikke får det nettopp på grunn av legemiddelinteraksjoner. Tallene kan imidlertid tolkes dit hen at det ikke tas hensyn til samtidig bruk og at gruppene derfor er like. Denne tolkningen støttes av det faktum at den gjennomsnittlige doseringen for simvastatin øker fra 25 mg i 2004 til 28 mg i 2006. Simvastatin kan kombineres med langvarige CYP3A4-hemmere som amiodaron og verapamil, men da skal ikke simvastatindosen overskride 20 mg (32).

## 5.2 Fremtidig forskning

Innføringen av simvastatin som foretrukket legemiddel i 2005 gjør denne pasientgruppen enda mer interessant og aktuell med tanke på legemiddelinteraksjoner. Videre studier bør undersøke nærmere statinbrukere >65 år og kvinner, med en sammenligning av forskrivningsmønster hos kvinner og menn og hos pasienter >65 år og <65 år. Alder >65 år og kvinnelig kjønn er to risikofaktorer som øker sannsynligheten for muskelbivirkninger, og statintype og dosering er interessant å utforske videre i disse gruppene. Det vil være spesielt interessant å studere dette med en inndeling i høy og lav statindosering.

Ved bruk av Reseptregisteret til videre forskning på dette temaet bør det også undersøkes i hvilken grad samtidig bruk av andre interagerende legemidler enn CYP3A4-hemmer forekommer; for eksempel ciklosporin, CYP3A4-indusere, warfarin og digitoksin.



Det ville også være interessant å studere om kontinuerlige statinbrukere komedisinert med CYP3A4-hemmer i større grad har bruk for smertestillende legemidler. Dette kan være en indikator på økte muskelsmerter på grunn av legemiddelinteraksjon. Det kan imidlertid være vanskelig å vise en sammenheng mellom bruk av smertestillende legemidler og muskelbivirkninger/statinbruk. En sammenligning mellom de som får CYP3A4-hemmere og ikke får CYP3A4-hemmere kunne kanskje avdekket et annet forbruksmønster av smertestillende legemidler hos de som bruker statiner.

## **6. Konklusjon**

Denne studien viste små forskjeller i forskrivningsmønster hos kontinuerlige statinbrukere både med og uten komedikasjon av CYP3A4-hemmere. Blant de som brukte statiner kontinuerlig fikk 6 % minst en CYP3A4-hemmer i 2004 (17 079 personer) og 2006 (20 418 personer). Til tross for at flere CYP3A4-hemmere er kontraindisert ved bruk av simvastatin var det en utstrakt bruk av slike kombinasjoner. Økt oppmerksomhet rettet mot interaksjonsproblematikk hos leger ved forskrivning av statiner er nødvendig, samtidig som farmasøyter bør være årvåkne ved utlevering av disse legemidlene. Dette krever økt kunnskap og bevissthet knyttet til legemiddelinteraksjoner.

## 7. Referanser

1. Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997-2003. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:543-51.
2. Bottorff MB. Statin safety and drug interactions: clinical implications. [Review] [39 refs]. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):27C-31C, 2006.
3. Evaluering av nytt refusjonsvilkår -innføring av simvastatin som foretrukket legemiddel. Nasjonalt folkehelseinstitutt, divisjon for epidemiologi, avdeling for legemiddelepidemiologi; 2006 Nov 1.
4. Legemiddelforbruket i Norge 2002-2006. Nasjonalt folkehelseinstitutt, divisjon for epidemiologi, avdeling for legemiddelepidemiologi; 2007 Mar 1.
5. Om Reseptbasert legemiddelregister [Nasjonalt Folkehelseinstitutt]. [updated 2007 Feb 4]. Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=53570>.
6. Furu K. Drug utilisation in a public health perspective: Establishing a national prescription register in Norway. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2001;11:55-60.
7. Strøm H. Reseptbasert legemiddelregister: Et viktig verktøy for å oppnå detaljert legemiddelstatistikk. *Norsk Epidemiologi* 2004;14:53-5.
8. Norges Offentlige Utredninger nr.6 1997: Rammevilkår for omsetning av legemidler - Lønnsomme legemidler. Oslo NOU 1997:6; 1997 Jan 30.
9. Norges Offentlige Utredninger nr.7 1997: Piller, prioritering og politikk - Hva slags refusjonsordning trenger pasienter og samfunn? Oslo NOU 1997:7; 1997 Jan 30.
10. Ot.prp.nr.29 (1998-99): Om lov om apotek (apotekloven). Ny apoteklov som ledd i en samlet gjennomgang av legemiddelpolitikken. Sosial- og helsedepartementet; 1998 Dec 18.
11. Om Reseptbasert legemiddelregister [Nasjonalt Folkehelseinstitutt]. [updated 2006 Dec 1]. Available from: <http://www.fhi.no/artikler/?id=53570>.
12. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret) [Lovdata no]. [updated 2006 Dec 1]. Available from: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20031017-1246.html>.
13. Hallas J. Pharmacoepidemiology - current opportunities and challenges. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2001;11:7-12.
14. Hallas J, Sørensen HT. Farmakoepidemiologi. *Ugeskrift for Læger* 2005;167:2186-90.
15. Sørensen HT, Johnsen SP, Nørgård B. Methodological issues in using prescription and other databases in pharmacoepidemiology. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2001;11:13-8.

16. Klaukka T. The Finnish database on drug utilisation. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2001;11:19-22.
17. Wettermark B, Hammar N, MichaelFored C, Leimanis A, Otterblad OP, Bergman U, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register--opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:726-35.
18. About the ATC/DDD system [Verdens helseorganisasjon (WHO)]. [updated 2007 Jun 28]. Available from: <http://www.whooc.no/atcddd/atcsystem.html>.
19. Tobi H, Faber A, van den Berg PB, Drane JW, de Jong-van den Berg LT. Studying co-medication patterns: the impact of definitions. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007;16:405-11.
20. Safer DJ, Zito JM, DosReis S. Concomitant psychotropic medication for youths. *Am J Psychiatry* 2003;160:438-49.
21. Furu K. Samtidig forskrivning av legemidler - co-medication. Fagmøte på Avdeling for legemiddelepidemiologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt. 2006.
22. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1998. *Atherosclerosis Supplements* 2004;5:99-106.
23. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, Haghefelt T, Faergeman O, Faergeman G, et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atherosclerosis Supplements* 2004;5:81-7.
24. Høringsforslag: Kolesterolsenkende legemidler får nye vilkår for refusjon [[http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_\\_57450.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_____57450.aspx)]. [updated 2004 Dec 17]
25. Kraftig prisreduksjon på simvastatin - Lipitorbruk bør reduseres [[http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_\\_60606.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_____60606.aspx)]. [updated 2007 Jan 5]
26. Refusjon: Statiner -nye vilkår for refusjon [Statens Legemiddelverk]. [updated 2005 Apr 13]. Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_\\_\\_\\_\\_21566.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_____21566.aspx).
27. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2005;19:117-25.
28. Herfindal E, Gourley D, eds. *Textbook of Therapeutics Drug and Disease Management*. 7 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
29. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol* 2002;42:835-45.

30. Statiner - HMG-CoA-reduktasehemmere. In: Vilberg A, ed. Norsk Legemiddelhandbok for helsepersonell 2004. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok; 2004. p. 1028-31.
31. Hartz I. A pharmacoepidemiological study of lipid-lowering drugs in Norway Universitetet i Tromsø; 2006.
32. Summary of Product Characteristics Zocor [[http://www.legemiddelverket.no/spc/Godkjente/Zocor-No-SPC-godkj\\_mai03.doc](http://www.legemiddelverket.no/spc/Godkjente/Zocor-No-SPC-godkj_mai03.doc)]. [updated 2006 Nov 14]
33. Summary of Product Characteristics Mevacor [<http://www.legemiddelverket.no/spc/Godkjente/98014.doc>]. [updated 2006 Aug 18]
34. Summary of Product Characteristics Pravachol [<http://www.legemiddelverket.no/spc/Godkjente/PratabNN000711a.doc>]. [updated 2006 Mar 14]
35. Summary og Products Characteristics Lipitor [<http://www.legemiddelverket.no/spc/Godkjente/Lipitor-SPC1.doc>]. [updated 2007 Jul 25]
36. Summary of Product Characteristics Lescol [[http://www.legemiddelverket.no/spc/Godkjente/LESCOLkaps\\_spc%2028.02.2003.doc](http://www.legemiddelverket.no/spc/Godkjente/LESCOLkaps_spc%2028.02.2003.doc)]. [updated 2007 Mar 1]
37. Molden E. Variability in Cytochrome P450-Mediated Metabolism of Cardiovascular Drugs: Clinical Implications and Practical Attempts to Avoid Potential Problems. Heart Drug 2004;4:55-79.
38. Molden E, Asberg A. Metabolismeinteraksjoner med statiner. Tidsskr Nor Lægeforen 2001;121:189-93.
39. Kalra BS. Cytochrome P450 enzyme isoforms and their therapeutic implications: an update. Indian J Med Sci 2007;61:102-16.
40. Molden E. Variability in Cytochrome P450-Mediated Metabolism of Cardiovascular Drugs: Clinical implications and Practical Attempts to Avoid Potential Problems. Heart Drug 2004;55-79.
41. Fujino H, Saito T, Tsunenari Y, Kojima J, Sakaeda T. Metabolic properties of the acid and lactone forms of HMG-CoA reductase inhibitors. Xenobiotica 2004;34:961-71.
42. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. Clinical Pharmacology & Therapeutics 2006;80:565-81.
43. CYP450-historikk og fakta [<http://www.cyp450.no/indexB.htm>]. [updated 2006 Jul]. Available from: [www.cyp450.no](http://www.cyp450.no).
44. Hyperlipidemi [Norsk Legemiddelhandbok]. [updated 2007 Jan 1]. Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no/xml/>.
45. Pearson TA. Primary and secondary prevention of coronary artery disease: trials of lipid lowering with statins. Am J Cardiol 1998;82:28S-30S.

46. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
47. Øyri A. Norsk medisinsk ordbok. 7 ed. Oslo: Det Norske Samlag; 2003.
48. Christopher-Stine L. Statin myopathy: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:647-53.
49. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final Conclusions and Recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *The American Journal of Cardiology* 2006;97:89-94.
50. Statiner: Nye retningslinjer for kontroll av pasienter [Statens Legemiddelverk]. [updated 2003 Aug 12]. Available from: [http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage\\_15049.aspx](http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_15049.aspx).
51. Bolego C, Baetta R, Bellosta S, Corsini A, Paoletti R. Safety considerations for statins. [Review] [71 refs]. *Curr Opin Lipidol* 2002;13(6):637-44, 2002.
52. Chang JT, Staffa JA, Parks M, Green L. Rhabdomyolysis with HMG-CoA reductase inhibitors and gemfibrozil combination therapy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2004;13:417-26.
53. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346:539-40.
54. Antons KA, Williams CD, Baker SK, Phillips PS. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med* 2006;119:400-9.
55. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35:1096-107.
56. Ronaldson KJ, O'Shea JM, Boyd IW. Risk factors for rhabdomyolysis with simvastatin and atorvastatin. *Drug Saf* 2006;29:1061-7.
57. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M, et al. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 2007;16:352-8.
58. Tomlinson SS, Mangione KK. Potential adverse effects of statins on muscle. *Phys Ther* 2005;85:459-65.
59. Riskfactors for myopathy and rhabdomyolysis with the statins. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 2004;23
60. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002;36:288-95.
61. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:58-65.

62. Molden E, Garcia BH, Braathen P, Eggen AE. Co-prescription of cytochrome P450 2D6/3A4 inhibitor-substrate pairs in clinical practice. A retrospective analysis of data from Norwegian primary pharmacies. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:119-25.
63. Thelle D. Innføring i epidemiologi. Cappelen akademisk forlag; 1998.
64. Felleskatalogen [www felleskatalogen no]. [updated 2007 Nov 2]
65. cyp450.no [www cyp450 no]. [updated 2007 Aug]
66. Sakshaug S, Furu K, Karlstad O, Ronning M, Skurtveit S. Switching statins in Norway after new reimbursement policy: a nationwide prescription study. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:476-81.
67. Heerey A, Barry M, Ryan M, Kelly A. The potential for drug interactions with statin therapy in Ireland. *Ir J Med Sci* 2000;169:176-9.
68. Ratz Bravo AE, Tchambaz L, Krahenbuhl-Melcher A, Hess L, Schlienger RG, Krahenbuhl S. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *Drug Saf* 2005;28:263-75.
69. Hallas J. Pharmacoepidemiology - current opportunities and challenges. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2001;11:7-12.
70. Skurtveit S, Furu K, Rosvold EO, Straand J. Spørsmål om legemiddelbruk i de store befolkningsundersøkelsene -fra enkelt spørsmål til full oversikt. *Norwegian Journal of Epidemiology* 2003;13:137-46.
71. Hallas J, Nissen A. Individualized drug utilization statistics. Analysing a population's drug use from the perspective of individual users. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;47:367-72.
72. Reseptbasert legemiddelregister -Nytt helseregister. Nasjonalt Folkehelseinstitutt; 2003.
73. Molden E, Andersson KS, Jacobsen D. Interaksjoner mellom statiner og makrolidantibiotika. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127:1660-1.
74. Raffel OC, White HD. Drug insight: Statin use in the elderly. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2006;3:318-28.
75. Egger SS, Ratz Bravo AE, Hess L, Schlienger RG, Krahenbuhl S. Age-related differences in the prevalence of potential drug-drug interactions in ambulatory dyslipidaemic patients treated with statins. *Drugs Aging* 2007;24:429-40.
76. Ratz Bravo AE, Tchambaz L, Krahenbuhl-Melcher A, Hess L, Schlienger RG, Krahenbuhl S. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *Drug Saf* 2005;28:263-75.

77. HIV-infeksjon og AIDS [<http://www.legemiddelhandboka.no/xml/>]. [updated 2007 Oct 21]

## 8. Appendiks

**Tabell 8.1: Antall kontinuerlige statinbrukere komedisinert med langvarig CYP3A4-hemmer i 2004 og 2006**

	2004		2006	
	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner
<45	60	23	39	22
45-49	101	46	90	42
50-54	221	119	212	105
55-59	540	278	462	244
60-64	708	476	822	481
65-69	795	623	883	620
70-74	994	896	957	845
75-79	879	1 066	994	1 042
80+	656	1 052	803	1 305
Totalt	4 954	4 579	5 262	4 706

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt

**Tabell 8.2: Antall kontinuerlige statinbrukere komedisinert med kortvarig CYP3A4-hemmer i 2004 og 2006**

Aldersgrupper	2004		2006	
	Menn	Kvinner	Menn	Kvinner
<45	225	216	273	263
45-49	219	207	236	266
50-54	333	353	457	488
55-59	579	655	653	813
60-64	601	641	830	996
65-69	520	661	671	876
70-74	516	749	604	875
75-79	424	581	518	800
80+	301	457	502	727
Total	3 718	4 520	4 744	6 104

Kilde: Reseptregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt